

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003545

International filing date: 24 February 2005 (24.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-049255  
Filing date: 25 February 2004 (25.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

24.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日      2004年 2月25日  
Date of Application:

出願番号      特願2004-049255  
Application Number:

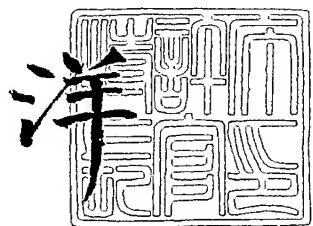
[ST. 10/C] :      [JP2004-049255]

出願人      三共株式会社  
Applicant(s):

2005年 3月31日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

八 月



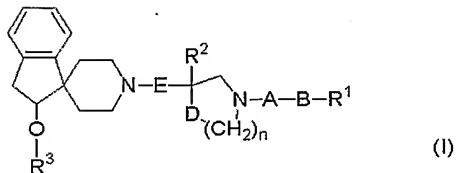
**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** 2003158SA  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** C07D413/06  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内  
 【氏名】 西 剛秀  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内  
 【氏名】 竹元 利泰  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内  
 【氏名】 森本 潔  
**【特許出願人】**  
 【識別番号】 000001856  
 【氏名又は名称】 三共株式会社  
**【代理人】**  
 【識別番号】 100081400  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 大野 彰夫  
**【選任した代理人】**  
 【識別番号】 100092716  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄  
**【選任した代理人】**  
 【識別番号】 100115750  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 矢口 敏昭  
**【選任した代理人】**  
 【識別番号】 100119622  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 金原 玲子  
**【選任した代理人】**  
 【識別番号】 100125025  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 越後 友希  
**【手数料の表示】**  
 【予納台帳番号】 010216  
 【納付金額】 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
 【物件名】 特許請求の範囲 1  
 【物件名】 明細書 1  
 【物件名】 要約書 1  
 【包括委任状番号】 9704937  
 【包括委任状番号】 9704935  
 【包括委任状番号】 0113519  
 【包括委任状番号】 0113520  
 【包括委任状番号】 0302858

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項1】

一般式(I)

## 【化1】



[式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、同一若しくは異なって、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基、又は、置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール基を示し、

$R^3$  は、以下のいずれかの基を示し；

- $-CO-R^4$ 、
- $-CO-O-R^4$ 、
- $-CO-NH-R^4$ 、
- $-CO-CH_2-N(R^a)R^b$ 、
- $-(CH_2)_m-CO-R^5$ 、
- $-(CH_2)_m-R^5$ 、
- $-CO-NH-CO-N(R^a)R^b$ 、
- $-CO-NH-SO_2-N(R^a)R^b$ 、
- $-CO-NH-CO-(CH_2)_p-N(R^a)R^b$ 、
- $-CO-NH_2$ 、

$R^4$  は、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級脂肪族アシルオキシアルキル基、又は低級アルコキシカルボニルアルキル基を示し、

$R^5$  は、水酸基、 $-OR^4$  を有する基、又は $-N(R^a)R^b$  を有する基を示し、

$R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ、同一若しくは異なって、水素原子又は  $R^4$  を示すか、或いは、一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、含窒素複素環基、又は置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基を示し、

$m$  は、1乃至6の整数を示し、

Aは、メチレン基、カルボニル基又はスルホニル基を示し、

Bは、単結合、 $C_1-C_4$  アルキレン基又は $C_2-C_4$  アルケニレン基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

Eは、 $C_1-C_4$  アルキレン基又は $C_2-C_4$  アルケニレン基を示し、

$n$  は、1乃至3の整数を示し、

置換基群 $\alpha$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、低級脂肪族アシル基、低級脂肪族アシルアミノ基、アミノ基、及び、シアノ基からなる置換基群を示す。]

で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩。

## 【請求項2】

$R^1$  が、アリール基、又は置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

## 【請求項3】

$R^1$  が、フェニル、又は置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルで

ある、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項4】

R<sup>1</sup>が、フェニル；又はハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基及び水酸基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】

R<sup>1</sup>が、ハロゲノ低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】

R<sup>1</sup>が、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル又は3, 4, 5-トリメトキシフェニルである、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】

R<sup>2</sup>が、置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である、請求項2乃至請求項6から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項8】

R<sup>2</sup>が、1又は2個のハロゲン原子置換されたフェニル基である、請求項2乃至請求項6から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項9】

R<sup>2</sup>が、3, 4-ジフルオロフェニル又は3, 4-ジクロロフェニルである、請求項2乃至請求項6から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】

Aが、メチレン基又はカルボニル基である、請求項2乃至請求項9から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】

Aが、カルボニル基である、請求項2乃至請求項9から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項12】

Bが、単結合又はC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキレン基である、請求項2乃至請求項11から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項13】

Bが、単結合である、請求項2乃至請求項11から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項14】

Dが、酸素原子又はメチレン基である、請求項2乃至請求項13から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項15】

Eが、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキレン基である、請求項2乃至請求項14から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項16】

Eが、エチレン又はトリメチレンである、請求項2乃至請求項14から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

**【請求項 17】**

nが、1又は2である、請求項2乃至請求項16から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

**【請求項 18】**

nが、2である、請求項2乃至請求項16から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

**【請求項 19】**

請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

**【請求項 20】**

請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及び／又はNK<sub>3</sub>受容体が介在する疾患の治療若しくは予防するための医薬組成物。

**【請求項 21】**

請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、呼吸器疾患、アレルギー疾患及び／又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物。

**【請求項 22】**

請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び／又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物。

**【請求項 23】**

請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、呼吸器疾患を予防若しくは治療するための医薬組成物。

**【請求項 24】**

請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、喘息、気管支炎及び／又は慢性閉塞性肺疾患を予防若しくは治療するための医薬組成物。

**【請求項 25】**

経肺投与するための、請求項23又は請求項24に記載された組成物。

**【請求項 26】**

医薬組成物を製造するための、請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

**【請求項 27】**

NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及び／又はNK<sub>3</sub>受容体が介在する疾患の治療若しくは予防するための医薬組成物を製造するための、請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

**【請求項 28】**

呼吸器疾患、アレルギー疾患及び／又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物を製造するための、請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

**【請求項 29】**

喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び／又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物を製造するための、請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

**【請求項 30】**

呼吸器疾患を予防若しくは治療するための医薬組成物を製造するための、請求項1乃至請

求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

**【請求項31】**

喘息、気管支炎及び／又は慢性閉塞性肺疾患を予防若しくは治療するための医薬組成物を製造するための、請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

**【請求項32】**

医薬組成物が経肺投与するための組成物である、請求項30又は請求項31に記載された使用。

**【請求項33】**

有効量の請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及び／又はNK<sub>3</sub>受容体が介在する疾患を予防若しくは治療する方法。

**【請求項34】**

有効量の請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、呼吸器疾患、アレルギー疾患及び／又は尿失禁を予防若しくは治療する方法。

**【請求項35】**

有効量の請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び／又は尿失禁を予防若しくは治療する方法。

**【請求項36】**

有効量の請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、呼吸器疾患を予防若しくは治療する方法。

**【請求項37】**

有効量の請求項1乃至請求項18から選択されるいずれか1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、喘息、気管支炎及び／又は慢性閉塞性肺疾患を予防若しくは治療する方法。

**【請求項38】**

一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩を経肺投与することを特徴とする、請求項35又は請求項36に記載された方法。

**【請求項39】**

哺乳動物がヒトである、請求項33乃至請求項38から選択されるいずれか1項に記載された方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】インダノール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、タキキニン受容体（NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及びNK<sub>3</sub>）に対する拮抗作用を有する新規なインダノール誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

特許文献1には、NK<sub>1</sub>受容体、NK<sub>2</sub>受容体及びNK<sub>3</sub>受容体に対して拮抗作用を示すインダノール誘導体が開示されている。

【0003】

本発明は、インダノールの水酸基が置換されている点で、それら先行技術の化合物とは異なり、当該置換基（後述する一般式（I）におけるR<sup>3</sup>に相当する基）を特許文献1に開示されている化合物に導入することを動機付ける先行技術は知られていない。

【特許文献1】米国特許第6511975号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明者らは、ニューロキニン受容体拮抗剤について、永年、鋭意研究を行った結果、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及びNK<sub>3</sub>受容体のすべてに対する拮抗作用を有し、持続的に薬効を示す化合物を見出して本発明を完成した。

【0005】

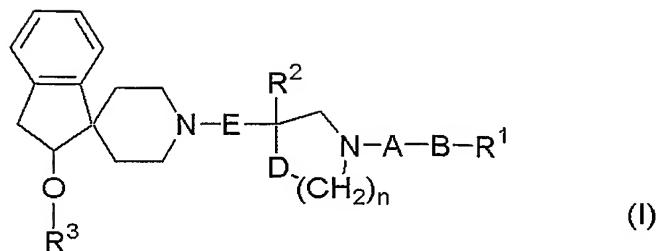
更に、本発明の他の目的は、上記化合物を有効成分とする、新規な医薬を提供することにあり、その医薬を適用し得る疾患としては、例えば、不安、うつ、精神病及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髓性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、抹消神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（IBD）、乾癥、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う血液一眼房水門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽弱症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常にによる疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球增多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常にによる疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を含む痛み侵害受容の疼痛；睡眠時無呼吸症候群を挙げることができる。本発明の新規な医薬は、特に、喘息、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；鼻炎のようなアレルギー疾患；及び／又は尿失禁の予防剤若しくは治療剤として用いることができる。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、

(1) 一般式（I）

【0007】  
【化1】

## 【0008】

[式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、同一若しくは異なって、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基、又は、置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール基を示し、

$R^3$  は、以下のいずれかの基を示し；

- CO—R<sup>4</sup>、
- CO—O—R<sup>4</sup>、
- CO—NH—R<sup>4</sup>、
- CO—CH<sub>2</sub>—N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—R<sup>5</sup>、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—R<sup>5</sup>、
- CO—NH—CO—N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、
- CO—NH—SO<sub>2</sub>—N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、
- CO—NH—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、
- CO—NH<sub>2</sub>、

$R^4$  は、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級脂肪族アシルオキシアルキル基、又は低級アルコキシカルボニルアルキル基を示し、

$R^5$  は、水酸基、—OR<sup>4</sup> を有する基、又は—N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> を有する基を示し、

$R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ、同一若しくは異なって、水素原子又はR<sup>4</sup> を示すか、或いは、一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、含窒素複素環基、又は置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基を示し、

mは、1乃至6の整数を示し、

Aは、メチレン基、カルボニル基又はスルホニル基を示し、

Bは、単結合、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルキレン基又はC<sub>2</sub>—C<sub>4</sub> アルケニレン基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

Eは、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルキレン基又はC<sub>2</sub>—C<sub>4</sub> アルケニレン基を示し、

nは、1乃至3の整数を示し、

置換基群  $\alpha$  は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、低級脂肪族アシル基、低級脂肪族アシルアミノ基、アミノ基、及び、シアノ基からなる置換基群を示す。]

で表わされる化合物、又はその薬理上許容される塩に関する。

上記化合物のうち、好適な化合物は、

(2)  $R^1$  が、アリール基、又は置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、

(3)  $R^1$  が、フェニル、又は置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである化合物、

- (4)  $R^1$  が、フェニル；又はハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基及び水酸基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである化合物、
- (5)  $R^1$  が、ハロゲノ低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである化合物、
- (6)  $R^1$  が、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル又は3, 4, 5-トリメトキシフェニルである化合物、
- (7)  $R^2$  が、置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、
- (8)  $R^2$  が、1又は2個のハロゲン原子置換されたフェニル基である化合物、
- (9)  $R^2$  が、3, 4-ジフルオロフェニル又は3, 4-ジクロロフェニルである化合物、
- (10) Aが、メチレン基又はカルボニル基である化合物、
- (11) Aが、カルボニル基である化合物、
- (12) Bが、単結合又は $C_1 - C_4$ アルキレン基である化合物、
- (13) Bが、単結合である化合物、
- (14) Dが、酸素原子又はメチレン基である化合物、
- (15) Eが、 $C_1 - C_4$ アルキレン基である化合物、
- (16) Eが、エチレン又はトリメチレンである化合物、
- (17) nが、1又は2である化合物、及び
- (18) nが、2である化合物、

或いはその薬理上許容される塩である。

本発明は、更に、上記(1)乃至(18)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物(特に、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及び/又はNK<sub>3</sub>受容体が介在する疾患の治療若しくは予防するための医薬組成物；呼吸器疾患、アレルギー疾患及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物；並びに、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物)に関し、特に、上記(1)乃至(18)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、呼吸器疾患(特に、喘息、気管支炎及び/又は慢性閉塞性肺疾患)を予防若しくは治療するための、経肺投与するための医薬組成物に関する。

本発明は、更に、医薬組成物(特に、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及び/又はNK<sub>3</sub>受容体が介在する疾患の治療若しくは予防するための医薬組成物；呼吸器疾患、アレルギー疾患及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物；並びに、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物)を製造するための、上記(1)乃至(18)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用に関し、特に、呼吸器疾患(特に、喘息、気管支炎及び/又は慢性閉塞性肺疾患)を予防若しくは治療するための、経肺投与するための医薬組成物を製造するための、上記(1)乃至(18)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用に関する。

本発明は、更に、有効量の上記(1)乃至(18)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物(特に、ヒト)に投与することにより、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及び/又はNK<sub>3</sub>受容体が介在する疾患(特に、呼吸器疾患、アレルギー疾患及び/又は尿失禁；並びに、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び/又は尿失禁)を予防若しくは治療する方法に関し、特に、有効量の上記(1)乃至(18)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物(特に、ヒト)に経肺投与することにより、呼吸器疾患(特に、喘息、気管支炎及び/又は慢性閉塞性肺疾患)を予防若しくは治療する方法に関する。

上記一般式（I）において、

$R^1$  及び  $R^2$  の定義における「アリール基」、及び「置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」のアリール基は、 $C_6-C_{10}$  アリール基を意味し、好適には、フェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、特に好適にはフェニルである。

### 【0009】

尚、上記「 $C_6-C_{10}$  アリール基」は、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル（好適には、 $C_5-C_6$  シクロアルキル）と縮環していてもよい

$R^1$  が「置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」である場合、それは、好適には、水酸基、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基であり、更に好適には、水酸基、メトキシ及びトリフルオロメチルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基であり、特に好適には、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニルである。

### 【0010】

$R^2$  が「置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」である場合、それは、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子

から選択される1乃至3個の基で置換されたフェニルであり、更に好適には、フッ素原子及び塩素原子から選択される1又は2個の基で置換されたフェニル基であり、より更に好適には、3, 4-ジフルオロフェニル又は3, 4-ジクロロフェニルであり、特に好適には、3, 4-ジクロロフェニルである。

$R^1$  及び  $R^2$  の定義における「ヘテロアリール基」、及び「置換基群  $\alpha$  より選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール基」のヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を意味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はアゼピニル基であり得、好適には、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニル基のような、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員ヘテロアリール基であり、更に好適には、ピリジル又はピリミジニル基である。

### 【0011】

尚、上記「ヘテロアリール基」は、他の環式基〔例えば、 $C_6-C_{10}$  アリール（好適には、フェニル）又は $C_3-C_{10}$  シクロアルキル（好適には、 $C_5-C_6$  シクロアルキル）〕と縮環していてもよく、そのような基は、例えば、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリル又はテトラヒドロイソキノリル基であり得る。

$R^4$  及び置換基群  $\alpha$  の定義における「低級アルキル基」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル又は2-エチルブチルのような直鎖若しくは分枝鎖 $C_1-C_6$  アルキル基を意味し、好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル又は3, 3-ジメチルブチルであり、好適には、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。

## 【0012】

$R^4$  の定義における「シクロアルキル基」、及び「置換基群  $\alpha$  より選択される基で、1 乃至 3 個置換されたシクロアルキル基」のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルのような  $C_3 - C_8$  シクロアルキル基を意味し、好適には、 $C_5 - C_6$  シクロアルキル基であり、更に好適にはシクロペンチル又はシクロヘキシルである。

## 【0013】

$R^4$  の定義における「低級アルケニル基」は、直鎖若しくは分枝鎖  $C_2 - C_6$  アルケニル基を意味し、好適には、ビニル又はアリルである。

## 【0014】

$R^4$  の定義における「低級アルキニル基」は、直鎖若しくは分枝鎖  $C_2 - C_6$  アルキニル基を意味し、好適には、アセチレンイル又はプロパルギルである。

## 【0015】

$R^4$  及び置換基群  $\alpha$  の定義における「ハロゲノ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」にハロゲン原子が置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロブロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル又は2, 2-ジブロモエチルであり得る。 $R^4$  としては、更に好適には、2-フルオロエチル、2-クロロエチル又は2-ブロモエチルである。置換基群  $\alpha$  としては、特に好適には、トリフルオロメチルである。

## 【0016】

$R^4$  及び置換基群  $\alpha$  の定義における「ヒドロキシ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」にヒドロキシ基が置換した基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル又は4-ヒドロキシブチルであり得、好適には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル又は4-ヒドロキシブチルであり、更に好適には、ヒドロキシメチル又は2-ヒドロキシエチルである。

## 【0017】

置換基群  $\alpha$  の定義における「低級アルコキシ基」； $R^4$  の定義における「低級アルコキシアルキル基」及び「低級アルコキシカルボニルアルキル基」の低級アルコキシ部分；並びに置換基群  $\alpha$  の定義における「低級アルコキシカルボニル基」の低級アルコキシ部分は、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、イソブロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ又は2, 3-ジメチルブトキシのような  $C_1 - C_6$  アルコキシ基であり得、好適には、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ又はエトキシである。

## 【0018】

$R^4$  の定義における「低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルキル基」が前記「低級アルコキシ基」で置換されている基を示し、好適には、メトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、エトキシメチル、2-エトキシエチル又はブロポキシメチルのような  $C_1 - C_4$  アルコキシアルキル基であり、更に好適には、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル又は2-エトキシエチルであり、より更に好適には、メトキシメチル、2-メトキシエチル又は2-エトキシエチルである。

## 【0019】

置換基群  $\alpha$  の定義における「低級脂肪族アシル基」、 $R^4$  の定義における「低級脂肪族アシルオキシアルキル基」の低級脂肪族アシル部分、及び置換基群  $\alpha$  の定義における「低

級脂肪族アシルアミノ基」の低級脂肪族アシル部分は、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>脂肪族アシル基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル又はイソバレリルであり得、好適には、ホルミル、アセチル又はプロピオニルであり、特に好適には、アセチルである。

#### 【0020】

R<sup>4</sup>の定義における「低級脂肪族アシルオキシアルキル基」は、前記「低級アルキル基」がC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>脂肪族アシルオキシ（例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、ピバロイルオキシ、バレリルオキシ又はイソバレリルオキシ等）で置換された基を示し、好適には、C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>脂肪族アシルオキシアルキル基であり、更に好適には、ホルミルオキシメチル、2—ホルミルオキシエチル、アセチルオキシメチル、2—アセチルオキシエチル、3—アセチルオキシプロピル又はプロピオニルオキシメチルであり、より更に好適には、アセチルオキシメチル、2—アセチルオキシエチル又は3—アセチルオキシプロピルであり、特に好適には、アセチルオキシメチルである。

#### 【0021】

置換基群 $\alpha$ の定義における「低級アルコキシカルボニル基」、及びR<sup>4</sup>の定義における「低級アルコキシカルボニルアルキル基」の低級アルコキシカルボニル部分は、前記「低級アルコキシ基」がカルボニルに結合した基を示し、好適には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s—ブトキシカルボニル、t e r t—ブトキシカルボニル又はイソブトキシカルボニルのようなC<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基である。

#### 【0022】

R<sup>4</sup>の定義における「低級アルコキシカルボニルアルキル基」は、前記「低級アルキル基」が前記「低級アルコキシカルボニル基」で置換された基を示し、好適には、C<sub>3</sub>—C<sub>9</sub>アルコキシカルボニルアルキル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル、2—メトキシカルボニルエチル、3—メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルメチル、2—エトキシカルボニルエチル、3—エトキシカルボニルプロピル、プロポキシカルボニルメチル、2—プロポキシカルボニルエチル又は3—プロポキシカルボニルプロピルのようなC<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>アルコキシカルボニルアルキル基であり、より更に好適には、エトキシで置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基であり、特に好適には、エトキシカルボニルメチル、2—エトキシカルボニルエチル又は3—エトキシカルボニルプロピルである。

#### 【0023】

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、形成する「含窒素複素環基」及び「置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基」の含窒素複素環基は、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい4乃至7員複素環基であり、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい4乃至6員複素環基であり、更に好適には、アゼチジノ、ピロリジノ、イミダゾリジノ、1—ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ又はチオモルホリノであり、特に好適には、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ又はチオモルホリノである。

#### 【0024】

R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、「置換基群 $\alpha$ より選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基」を形成する場合、当該基は、好適には、置換基群 $\alpha$ より選択される1個の基で置換された含窒素複素環基であり、更に好適には、ヒドロキシ低級アルキル基又はカルバモイル基で置換された含窒素複素環基である。

#### 【0025】

B及びEの定義における「C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキレン基」は、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1—メチルトリメチレン、2—メチルトリメチレン又は3—メチルトリメチレンであり得、好適には、C<sub>1</sub>—C

3 アルキレンである。Bは、特に好適には、メチレンである。Eは、特に好適には、エチレン又はトリメチレンであり、最も好適には、エチレンである。

【0026】

B及びEの定義における「C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub> アルケニレン基」は、例えば、エテニレン、2—プロペニレン、1—メチル—2—プロペニレン、2—メチル—2—プロペニレン、2—エチル—2—プロペニレン又は2—ブテニレンであり得、好適には、エテニレン、2—プロペニレン又は3—ブテニレンであり、更に好適には、エテニレン又は2—プロペニレンである。

【0027】

置換基群 $\alpha$ の定義における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、弗素原子又は塩素原子である。

【0028】

置換基群 $\alpha$ の定義における「低級脂肪族アシルアミノ基」は、前記「低級脂肪族アシル基」で置換されたアミノ基を示し、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノ、ピバロイルアミノ、バレリルアミノ又はイソバレリルアミノであり得、好適には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ又はプロピオニルアミノであり、特に好適には、アセチルアミノである。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物(I)は、アミノ基のような塩基性の官能基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性の官能基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができる所以、その塩を示す。

【0029】

塩基性の官能基に基づく塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩若しくは沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は憲酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩若しくはエタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩若しくはp—トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩又は酢酸塩、りんご酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔥酸塩若しくはマレイン酸塩のようなカルボン酸塩等の有機酸塩；或いは、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩又はアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得る。

【0030】

酸性の官能基に基づく塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩若しくはリチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、又は鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩；t—オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N—メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'—ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N—ベンジルフェニルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩又はトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機アミン塩；或いは、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩又はアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得る。

【0031】

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

【0032】

本発明の一般式(I)を有する化合物には、分子内の不斉中心に基づく光学異性体が存在する場合がある。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の

混合物がすべて単一の式、即ち一般式（I）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含む。

## 【0033】

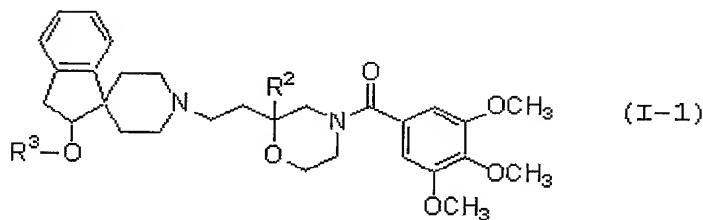
本発明の一般式（I）を有する化合物の具体例としては、例えば、下記例示化合物表1及び例示化合物表2に記載の化合物を挙げることができる。

## 【0034】

下記例示化合物表中、「Me」はメチルを示し、「Et」はエチルを示し、「Pr」はプロピルを示し、「iPr」はイソプロピルを示し、「Bu」はブチルを示し、「iBu」はイソブチルを示し、「Pn」はペンチルを示し、「iPn」はイソペンチルを示し、「tBu」はtert-ブチルを示し、「cPr」はシクロプロピルを示し、「cBu」はシクロブチルを示し、「cPn」はシクロペンチルを示し、「cHx」はシクロヘキシルを示し、「Mor」はモルホリノを示し、「Pip」はピペリジノを示し、（例えば、「4-(H<sub>2</sub>NCO)-Pip」は4-アミノカルボニルピペラジノを示し、）「Pipr」はピペラジノを示し、「Aze」はアゼチジニノを示し、「Pyrr」はピロリジノを示す。

## 【0035】

## 【化2】



## 【0036】

## [化合物表1]

## 化合物

## 番号

R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

1-1	3, 4-diF-Ph	Me-CO-O-CH <sub>2</sub> -CO
1-2	3, 4-diF-Ph	Me-CO
1-3	3, 4-diF-Ph	Et-CO
1-4	3, 4-diF-Ph	Pr-CO
1-5	3, 4-diF-Ph	iPr-CO
1-6	3, 4-diF-Ph	Bu-CO
1-7	3, 4-diF-Ph	iBu-CO
1-8	3, 4-diF-Ph	Pn-CO
1-9	3, 4-diF-Ph	iPn-CO
1-10	3, 4-diF-Ph	tBu-CH <sub>2</sub> -CO
1-11	3, 4-diF-Ph	cPr-CO
1-12	3, 4-diF-Ph	cBu-CO
1-13	3, 4-diF-Ph	cPn-CO
1-14	3, 4-diF-Ph	cHx-CO
1-15	3, 4-diF-Ph	MeO-CH <sub>2</sub> -CO
1-16	3, 4-diF-Ph	Mor-CH <sub>2</sub> -CO
1-17	3, 4-diF-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
1-18	3, 4-diF-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
1-19	3, 4-diF-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-20	3, 4-diF-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
1-21	3, 4-diF-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
1-22	3, 4-diF-Ph	Pipr-CH <sub>2</sub> -CO

1-23	3, 4-diF-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
1-24	3, 4-diF-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
1-25	3, 4-diF-Ph	EtO-CO
1-26	3, 4-diF-Ph	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO
1-27	3, 4-diF-Ph	F-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO
1-28	3, 4-diF-Ph	Propargyl-O-CO
1-29	3, 4-diF-Ph	EtO-CO-CH <sub>2</sub> -NH-CO
1-30	3, 4-diF-Ph	EtO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CO
1-31	3, 4-diF-Ph	EtO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-CO
1-32	3, 4-diF-Ph	Et-NH-CO
1-33	3, 4-diF-Ph	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(Me)-CH <sub>2</sub> -CO
1-34	3, 4-diF-Ph	EtO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-35	3, 4-diF-Ph	Me-NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-36	3, 4-diF-Ph	Et-NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-37	3, 4-diF-Ph	Pr-NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-38	3, 4-diF-Ph	iPr-NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-39	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-40	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-41	3, 4-diF-Ph	(Pr) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-42	3, 4-diF-Ph	(iPr) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-43	3, 4-diF-Ph	(MeO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-44	3, 4-diF-Ph	(MeO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-45	3, 4-diF-Ph	Aze-CH <sub>2</sub> -CO
1-46	3, 4-diF-Ph	Pyrr-CH <sub>2</sub> -CO
1-47	3, 4-diF-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-48	3, 4-diF-Ph	4-(H <sub>2</sub> NCO)-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-49	3, 4-diF-Ph	4-(HO-CH <sub>2</sub> )-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-50	3, 4-diF-Ph	4-(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-51	3, 4-diF-Ph	HO-CO-CH <sub>2</sub>
1-52	3, 4-diF-Ph	MeO-CO-CH <sub>2</sub>
1-53	3, 4-diF-Ph	EtO-CO-CH <sub>2</sub>
1-54	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
1-55	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
1-56	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
1-57	3, 4-diF-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
1-58	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-CH <sub>2</sub>
1-59	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CO-CH <sub>2</sub>
1-60	3, 4-diF-Ph	Mor-CO-CH <sub>2</sub>
1-61	3, 4-diF-Ph	Pip-CO-CH <sub>2</sub>
1-62	3, 4-diF-Ph	Pipr-CO-CH <sub>2</sub>
1-63	3, 4-diF-Ph	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-64	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-65	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-66	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-67	3, 4-diF-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-68	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-69	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-70	3, 4-diF-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-71	3, 4-diF-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-72	3, 4-diF-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>

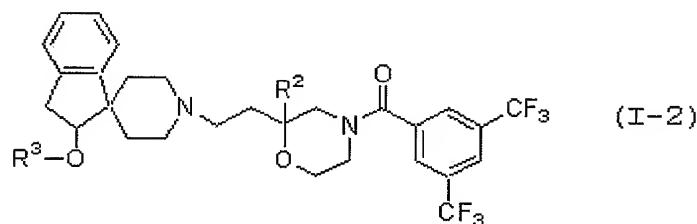
1-73	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
1-74	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
1-75	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
1-76	3, 4-diF-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
1-77	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-NH-CO
1-78	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CO-NH-CO
1-79	3, 4-diF-Ph	Mor-CO-NH-CO
1-80	3, 4-diF-Ph	Pip-CO-NH-CO
1-81	3, 4-diF-Ph	Pipr-CO-NH-CO
1-82	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-83	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-84	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-85	3, 4-diF-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-86	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-87	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-88	3, 4-diF-Ph	Mor-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-89	3, 4-diF-Ph	Pip-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-90	3, 4-diF-Ph	Pipr-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-91	3, 4-diF-Ph	Mor-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
1-92	3, 4-diF-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
1-93	3, 4-diF-Ph	Pipr-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
1-94	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-CO
1-95	3, 4-diF-Ph	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>
1-96	3, 4-diF-Ph	MeO-CH <sub>2</sub>
1-97	3, 4-diCl-Ph	Me-CO-O-CH <sub>2</sub> -CO
1-98	3, 4-diCl-Ph	Me-CO
1-99	3, 4-diCl-Ph	Et-CO
1-100	3, 4-diCl-Ph	Pr-CO
1-101	3, 4-diCl-Ph	iPr-CO
1-102	3, 4-diCl-Ph	Bu-CO
1-103	3, 4-diCl-Ph	iBu-CO
1-104	3, 4-diCl-Ph	Pn-CO
1-105	3, 4-diCl-Ph	iPn-CO
1-106	3, 4-diCl-Ph	tBu-CH <sub>2</sub> -CO
1-107	3, 4-diCl-Ph	cPr-CO
1-108	3, 4-diCl-Ph	cBu-CO
1-109	3, 4-diCl-Ph	cPn-CO
1-110	3, 4-diCl-Ph	cHx-CO
1-111	3, 4-diCl-Ph	MeO-CH <sub>2</sub> -CO
1-112	3, 4-diCl-Ph	Mor-CH <sub>2</sub> -CO
1-113	3, 4-diCl-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
1-114	3, 4-diCl-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
1-115	3, 4-diCl-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-116	3, 4-diCl-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
1-117	3, 4-diCl-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
1-118	3, 4-diCl-Ph	Pipr-CH <sub>2</sub> -CO
1-119	3, 4-diCl-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
1-120	3, 4-diCl-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
1-121	3, 4-diCl-Ph	EtO-CO
1-122	3, 4-diCl-Ph	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO

1-123	3, 4-diC1-Ph	F-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO
1-124	3, 4-diC1-Ph	Propargyl-O-CO
1-125	3, 4-diC1-Ph	EtO-CO-CH <sub>2</sub> -NH-CO
1-126	3, 4-diC1-Ph	EtO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CO
1-127	3, 4-diC1-Ph	EtO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-CO
1-128	3, 4-diC1-Ph	Et-NH-CO
1-129	3, 4-diC1-Ph	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(Me)-CH <sub>2</sub> -CO
1-130	3, 4-diC1-Ph	EtO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-131	3, 4-diC1-Ph	Me-NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-132	3, 4-diC1-Ph	Et-NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-133	3, 4-diC1-Ph	Pr-NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-134	3, 4-diC1-Ph	iPr-NH-CH <sub>2</sub> -CO
1-135	3, 4-diC1-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-136	3, 4-diC1-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-137	3, 4-diC1-Ph	(Pr) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-138	3, 4-diC1-Ph	(iPr) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-139	3, 4-diC1-Ph	(MeO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-140	3, 4-diC1-Ph	(MeO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
1-141	3, 4-diC1-Ph	Aze-CH <sub>2</sub> -CO
1-142	3, 4-diC1-Ph	Pyrr-CH <sub>2</sub> -CO
1-143	3, 4-diC1-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-144	3, 4-diC1-Ph	4-(H <sub>2</sub> NCO)-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-145	3, 4-diC1-Ph	4-(HO-CH <sub>2</sub> )-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-146	3, 4-diC1-Ph	4-(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
1-147	3, 4-diC1-Ph	HO-CO-CH <sub>2</sub>
1-148	3, 4-diC1-Ph	MeO-CO-CH <sub>2</sub>
1-149	3, 4-diC1-Ph	EtO-CO-CH <sub>2</sub>
1-150	3, 4-diC1-Ph	H <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
1-151	3, 4-diC1-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
1-152	3, 4-diC1-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
1-153	3, 4-diC1-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
1-154	3, 4-diC1-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-CH <sub>2</sub>
1-155	3, 4-diC1-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CO-CH <sub>2</sub>
1-156	3, 4-diC1-Ph	Mor-CO-CH <sub>2</sub>
1-157	3, 4-diC1-Ph	Pip-CO-CH <sub>2</sub>
1-158	3, 4-diC1-Ph	Pipr-CO-CH <sub>2</sub>
1-159	3, 4-diC1-Ph	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-160	3, 4-diC1-Ph	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-161	3, 4-diC1-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-162	3, 4-diC1-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-163	3, 4-diC1-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-164	3, 4-diC1-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-165	3, 4-diC1-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-166	3, 4-diC1-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-167	3, 4-diC1-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-168	3, 4-diC1-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
1-169	3, 4-diC1-Ph	H <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
1-170	3, 4-diC1-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
1-171	3, 4-diC1-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
1-172	3, 4-diC1-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO

1-173	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-NH-CO
1-174	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CO-NH-CO
1-175	3, 4-diCl-Ph	Mor-CO-NH-CO
1-176	3, 4-diCl-Ph	Pip-CO-NH-CO
1-177	3, 4-diCl-Ph	Pipr-CO-NH-CO
1-178	3, 4-diCl-Ph	H <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-179	3, 4-diCl-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-180	3, 4-diCl-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-181	3, 4-diCl-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-182	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-183	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-184	3, 4-diCl-Ph	Mor-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-185	3, 4-diCl-Ph	Pip-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-186	3, 4-diCl-Ph	Pipr-SO <sub>2</sub> -NH-CO
1-187	3, 4-diCl-Ph	Mor-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
1-188	3, 4-diCl-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
1-189	3, 4-diCl-Ph	Pipr-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
1-190	3, 4-diCl-Ph	H <sub>2</sub> N-CO
1-191	3, 4-diCl-Ph	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>
1-192	3, 4-diCl-Ph	MeO-CH <sub>2</sub>

## 【0037】

【化3】



## 【0038】

[化合物表2]

## 化合物

## 番号

R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

2-1	3, 4-diF-Ph	Me-CO-O-CH <sub>2</sub> -CO
2-2	3, 4-diF-Ph	Me-CO
2-3	3, 4-diF-Ph	Et-CO
2-4	3, 4-diF-Ph	Pr-CO
2-5	3, 4-diF-Ph	iPr-CO
2-6	3, 4-diF-Ph	Bu-CO
2-7	3, 4-diF-Ph	iBu-CO
2-8	3, 4-diF-Ph	Pn-CO
2-9	3, 4-diF-Ph	iPn-CO
2-10	3, 4-diF-Ph	tBu-CH <sub>2</sub> -CO
2-11	3, 4-diF-Ph	cPr-CO
2-12	3, 4-diF-Ph	cBu-CO
2-13	3, 4-diF-Ph	cPn-CO
2-14	3, 4-diF-Ph	cHx-CO

2-15	3, 4-diF-Ph	MeO-CH <sub>2</sub> -CO
2-16	3, 4-diF-Ph	Mor-CH <sub>2</sub> -CO
2-17	3, 4-diF-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
2-18	3, 4-diF-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
2-19	3, 4-diF-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-20	3, 4-diF-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
2-21	3, 4-diF-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
2-22	3, 4-diF-Ph	Pipr-CH <sub>2</sub> -CO
2-23	3, 4-diF-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
2-24	3, 4-diF-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
2-25	3, 4-diF-Ph	EtO-CO
2-26	3, 4-diF-Ph	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO
2-27	3, 4-diF-Ph	F-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO
2-28	3, 4-diF-Ph	Propargyl-O-CO
2-29	3, 4-diF-Ph	EtO-CO-CH <sub>2</sub> -NH-CO
2-30	3, 4-diF-Ph	EtO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CO
2-31	3, 4-diF-Ph	EtO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-CO
2-32	3, 4-diF-Ph	Et-NH-CO
2-33	3, 4-diF-Ph	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(Me)-CH <sub>2</sub> -CO
2-34	3, 4-diF-Ph	EtO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-35	3, 4-diF-Ph	Me-NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-36	3, 4-diF-Ph	Et-NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-37	3, 4-diF-Ph	Pr-NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-38	3, 4-diF-Ph	iPr-NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-39	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-40	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-41	3, 4-diF-Ph	(Pr) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-42	3, 4-diF-Ph	(iPr) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-43	3, 4-diF-Ph	(MeO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-44	3, 4-diF-Ph	(MeO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-45	3, 4-diF-Ph	Aze-CH <sub>2</sub> -CO
2-46	3, 4-diF-Ph	Pyrr-CH <sub>2</sub> -CO
2-47	3, 4-diF-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-48	3, 4-diF-Ph	4-(H <sub>2</sub> NCO)-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-49	3, 4-diF-Ph	4-(HO-CH <sub>2</sub> )-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-50	3, 4-diF-Ph	4-(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-51	3, 4-diF-Ph	HO-CO-CH <sub>2</sub>
2-52	3, 4-diF-Ph	MeO-CO-CH <sub>2</sub>
2-53	3, 4-diF-Ph	EtO-CO-CH <sub>2</sub>
2-54	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
2-55	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
2-56	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
2-57	3, 4-diF-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
2-58	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-CH <sub>2</sub>
2-59	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CO-CH <sub>2</sub>
2-60	3, 4-diF-Ph	Mor-CO-CH <sub>2</sub>
2-61	3, 4-diF-Ph	Pip-CO-CH <sub>2</sub>
2-62	3, 4-diF-Ph	Pipr-CO-CH <sub>2</sub>
2-63	3, 4-diF-Ph	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-64	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>

2-65	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-66	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-67	3, 4-diF-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-68	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-69	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-70	3, 4-diF-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-71	3, 4-diF-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-72	3, 4-diF-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-73	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
2-74	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
2-75	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
2-76	3, 4-diF-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
2-77	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-NH-CO
2-78	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CO-NH-CO
2-79	3, 4-diF-Ph	Mor-CO-NH-CO
2-80	3, 4-diF-Ph	Pip-CO-NH-CO
2-81	3, 4-diF-Ph	Pipr-CO-NH-CO
2-82	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-83	3, 4-diF-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-84	3, 4-diF-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-85	3, 4-diF-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-86	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-87	3, 4-diF-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-88	3, 4-diF-Ph	Mor-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-89	3, 4-diF-Ph	Pip-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-90	3, 4-diF-Ph	Pipr-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-91	3, 4-diF-Ph	Mor-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
2-92	3, 4-diF-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
2-93	3, 4-diF-Ph	Pipr-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
2-94	3, 4-diF-Ph	H <sub>2</sub> N-CO
2-95	3, 4-diF-Ph	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>
2-96	3, 4-diF-Ph	MeO-CH <sub>2</sub>
2-97	3, 4-diCl-Ph	Me-CO-O-CH <sub>2</sub> -CO
2-98	3, 4-diCl-Ph	Me-CO
2-99	3, 4-diCl-Ph	Et-CO
2-100	3, 4-diCl-Ph	Pr-CO
2-101	3, 4-diCl-Ph	iPr-CO
2-102	3, 4-diCl-Ph	Bu-CO
2-103	3, 4-diCl-Ph	iBu-CO
2-104	3, 4-diCl-Ph	Pn-CO
2-105	3, 4-diCl-Ph	iPn-CO
2-106	3, 4-diCl-Ph	tBu-CH <sub>2</sub> -CO
2-107	3, 4-diCl-Ph	cPr-CO
2-108	3, 4-diCl-Ph	cBu-CO
2-109	3, 4-diCl-Ph	cPn-CO
2-110	3, 4-diCl-Ph	cHx-CO
2-111	3, 4-diCl-Ph	MeO-CH <sub>2</sub> -CO
2-112	3, 4-diCl-Ph	Mor-CH <sub>2</sub> -CO
2-113	3, 4-diCl-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
2-114	3, 4-diCl-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO

2-115	3, 4-diCl-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-116	3, 4-diCl-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
2-117	3, 4-diCl-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
2-118	3, 4-diCl-Ph	Pipr-CH <sub>2</sub> -CO
2-119	3, 4-diCl-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO
2-120	3, 4-diCl-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO
2-121	3, 4-diCl-Ph	EtO-CO
2-122	3, 4-diCl-Ph	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO
2-123	3, 4-diCl-Ph	F-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO
2-124	3, 4-diCl-Ph	Propargyl-O-CO
2-125	3, 4-diCl-Ph	EtO-CO-CH <sub>2</sub> -NH-CO
2-126	3, 4-diCl-Ph	EtO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CO
2-127	3, 4-diCl-Ph	EtO-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-CO
2-128	3, 4-diCl-Ph	Et-NH-CO
2-129	3, 4-diCl-Ph	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(Me)-CH <sub>2</sub> -CO
2-130	3, 4-diCl-Ph	EtO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-131	3, 4-diCl-Ph	Me-NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-132	3, 4-diCl-Ph	Et-NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-133	3, 4-diCl-Ph	Pr-NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-134	3, 4-diCl-Ph	iPr-NH-CH <sub>2</sub> -CO
2-135	3, 4-diCl-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-136	3, 4-diCl-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-137	3, 4-diCl-Ph	(Pr) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-138	3, 4-diCl-Ph	(iPr) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-139	3, 4-diCl-Ph	(MeO-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-140	3, 4-diCl-Ph	(MeO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CO
2-141	3, 4-diCl-Ph	Aze-CH <sub>2</sub> -CO
2-142	3, 4-diCl-Ph	Pyrr-CH <sub>2</sub> -CO
2-143	3, 4-diCl-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-144	3, 4-diCl-Ph	4-(H <sub>2</sub> NCO)-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-145	3, 4-diCl-Ph	4-(HO-CH <sub>2</sub> )-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-146	3, 4-diCl-Ph	4-(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )-Pip-CH <sub>2</sub> -CO
2-147	3, 4-diCl-Ph	HO-CO-CH <sub>2</sub>
2-148	3, 4-diCl-Ph	MeO-CO-CH <sub>2</sub>
2-149	3, 4-diCl-Ph	EtO-CO-CH <sub>2</sub>
2-150	3, 4-diCl-Ph	H <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
2-151	3, 4-diCl-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
2-152	3, 4-diCl-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
2-153	3, 4-diCl-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
2-154	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-CH <sub>2</sub>
2-155	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CO-CH <sub>2</sub>
2-156	3, 4-diCl-Ph	Mor-CO-CH <sub>2</sub>
2-157	3, 4-diCl-Ph	Pip-CO-CH <sub>2</sub>
2-158	3, 4-diCl-Ph	Pipr-CO-CH <sub>2</sub>
2-159	3, 4-diCl-Ph	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-160	3, 4-diCl-Ph	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-161	3, 4-diCl-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-162	3, 4-diCl-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-163	3, 4-diCl-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-164	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>

2-165	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-166	3, 4-diCl-Ph	Mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-167	3, 4-diCl-Ph	Pip-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-168	3, 4-diCl-Ph	Pipr-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-169	3, 4-diCl-Ph	H <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
2-170	3, 4-diCl-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
2-171	3, 4-diCl-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
2-172	3, 4-diCl-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-NH-CO
2-173	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-CO-NH-CO
2-174	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CO-NH-CO
2-175	3, 4-diCl-Ph	Mor-CO-NH-CO
2-176	3, 4-diCl-Ph	Pip-CO-NH-CO
2-177	3, 4-diCl-Ph	Pipr-CO-NH-CO
2-178	3, 4-diCl-Ph	H <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-179	3, 4-diCl-Ph	(Me) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-180	3, 4-diCl-Ph	(Et) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-181	3, 4-diCl-Ph	(HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-182	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-183	3, 4-diCl-Ph	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-184	3, 4-diCl-Ph	Mor-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-185	3, 4-diCl-Ph	Pip-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-186	3, 4-diCl-Ph	Pipr-SO <sub>2</sub> -NH-CO
2-187	3, 4-diCl-Ph	Mor-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
2-188	3, 4-diCl-Ph	Pip-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
2-189	3, 4-diCl-Ph	Pipr-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CO
2-190	3, 4-diCl-Ph	H <sub>2</sub> N-CO
2-191	3, 4-diCl-Ph	MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>
2-192	3, 4-diCl-Ph	MeO-CH <sub>2</sub>

## 「発明の実施の形態」

本発明の化合物（I）は、以下に記載する方法に従って製造することができる。

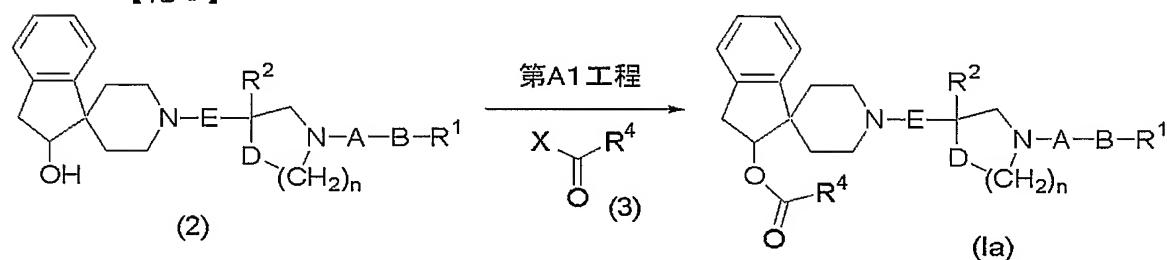
[0 0 3 9]

化合物 (I) において  $R^3$  が  $-CO-R^4$  である化合物は、下記A法にしたがって製造することができる。

### 〈A法〉

$$[0 \ 0 \ 4 \ 0]$$

【化4】



【0 0 4 1】

上記式中、A、B、D、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 及びnは前記と同意義を示し、Xは、水酸基又は脱離基を示す。

【0 0 4 2】

Xの定義における「脱離基」は、有機合成化学の分野で使用される脱離基であれば特に

限定はなく、好適には、塩素原子、臭素原子又は沃素原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニル又はエタンスルホニルのような低級アルカンスルホニル基；トリフルオロメタансルホニル又はペンタフルオロエタンスルホニルのようなハロゲノ低級アルカンスルホニル基；ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル又はp-ニトロベンゼンスルホニルのようなアリールスルホニル基であり、更に好適には、ハロゲン原子であり、特に好適には、塩素原子又は臭素原子である。

#### (第A 1工程)

第A 1工程は、化合物(2)と化合物(3)とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下、縮合させて、一般式(I a)を有する化合物を製造する工程である。

#### 【0043】

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサンのケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランのようなスルホン類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

#### 【0044】

使用される「縮合剤」は、例えば、

- (1) ジエチルホスホリルシアニド又はジフェニルホスホリルアジドのような燐酸エステル類と下記塩基の組合せ；
- (2) 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド若しくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類；前記カルボジイミド類と下記塩基の組合せ；又は前記カルボジイミド類とN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール若しくはN-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ類の組合せ；
- (3) 2, 2'-ジピリジルジサルファイド若しくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジサルファイドのようなジサルファイド類とトリフェニルホスフィン若しくはトリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合せ；
- (4) N, N'-ジスクシンイミジルカーボネット、ジ-2-ピリジルカーボネット若しくはS, S'-ビス(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ジチオカーボネットのようなカーボネット類；
- (5) N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロライドのようなホスフィン酸クロライド類；
- (6) N, N'-ジスクシンイミジルオキザレート、N, N'-ジフタルイミドオキザレート、N, N'-ビス(5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミジル)オキザレート、1, 1'-ビス(ベンゾトリアゾリル)オキザレート、1, 1'-ビス(6-クロロベンゾトリアゾリル)オキザレート若しくは1, 1'-ビス(6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル)オキザレートのようなオキザレート類；
- (7) 前記ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル若しくは1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の

組合せ；又は前記ホスフィン類と下記塩基の組合せ；

- (8) N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'，-スルホナートのようなN-低級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'，-スルホナート類；
- (9) ジ-2-ピリジルジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類；
- (10) p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類；
- (11) 2-クロル-1-メチルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロー-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類；
- (12) 1, 1' - オキザリルジイミダゾール若しくはN, N' - カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類；
- (13) 3-エチル-2-クロロベンゾチアゾリウム フルオロボレートのような3-低級アルキル-2-ハロゲンベンゾチアゾリウム フルオロボレート類；
- (14) 3-メチルベンゾチアゾール-2-セロンのような3-低級アルキルベンゾチアゾール-2-セロン類；
- (15) フェニルジクロロホスフェート若しくはポリホスフェートエステルのようなホスフェート類；
- (16) クロロスルホニルイソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類；
- (17) トリメチルシリルクロリド若しくはトリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類；
- (18) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組合せ；
- (19) N, N, N', N' - テトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのようなN, N, N', N' - テトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類；

であり得、好適には、上記(5)である。

#### 【0045】

塩基は、通常のアルキル化反応に使用される塩基であれば特に限定はなく、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)若しくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類であり、最も好適には、トリエチルアミンである。

#### 【0046】

反応温度は、原料化合物、縮合剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃(好適には0℃乃至120℃)である。

#### 【0047】

反応時間は、原料化合物、縮合剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間(好適には15分乃至24時間)である。

#### 【0048】

尚、Xが水酸基である化合物(3)を用いる場合、反応は、好適には、縮合剤の存在下に行われる。また、本工程では、化合物(3)の代わりに、酸無水物(例えば、一般式: R<sup>4</sup>-CO-O-CO-R<sup>4</sup>を有する化合物、又は化合物(3)と酢酸のような有機酸との酸無水物)を用いることもできる。

## 【0049】

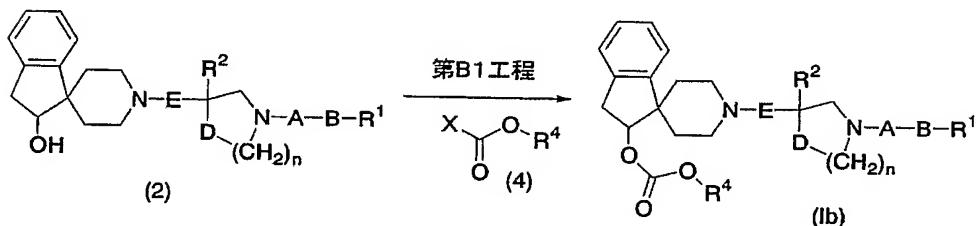
反応終了後、目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法により精製される。例えば再結晶、再沈殿、又は通常の有機化合物の分離精製に用られている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウムシリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXA D-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

化合物（I）においてR<sup>3</sup>が-CO-O-R<sup>4</sup>である化合物は、下記B法にしたがって製造することができる。

<B法>

## 【0050】

## 【化5】



## 【0051】

上記式中、A、B、D、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、X及びnは前記と同意義を示す。

(第B1工程)

第B1工程は、化合物（2）と化合物（4）とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下、縮合させて、一般式（Ib）を有する化合物を製造する工程である。

## 【0052】

本工程において、不活性溶媒、縮合剤及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。（但し、本工程において用いられる塩基は、最も好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。）

反応温度は、原料化合物、縮合剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至120℃）である。

## 【0053】

反応時間は、原料化合物、縮合剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

## 【0054】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

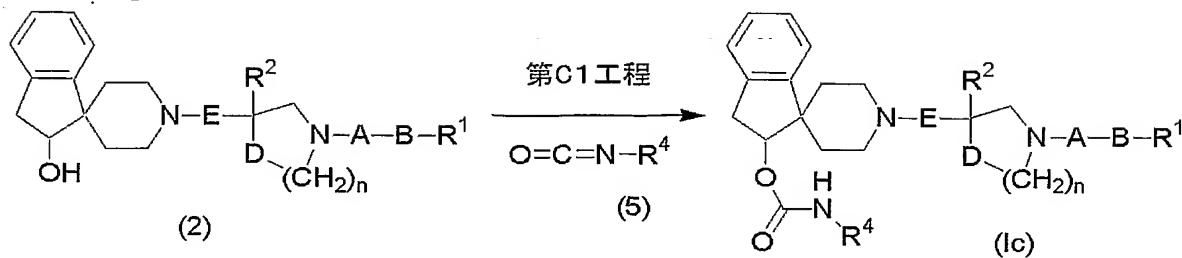
化合物（I）においてR<sup>3</sup>が-CO-NH-R<sup>4</sup>又は-CO-NH<sub>2</sub>である化合物は、

下記C法にしたがって製造することができる。

### 〈C法〉

【0 0 5 5】

【化6】



【0056】

上記式中、A、B、D、E、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及び n は前記と同意義を示す。  
(第 C 1 工程)

第C1工程は、化合物(2)と化合物(5)とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、一般式(Ic)を有する化合物を製造する工程である。

[0 0 5 7]

本工程において、不活性溶媒及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。〔但し、本工程において、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はニトリル類（更に好適には、芳香族炭化水素類）が溶媒として用いられ、有機アミン類（更に好適には、ジイソプロピルエチルアミン）が塩基として用いられる。〕

反応温度は、原料化合物、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至120℃）である。

[0058]

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

[0059]

本工程において、化合物(5)の代わりにインシアン酸を用いれば、R<sup>3</sup>が-CO-NH<sub>2</sub>である化合物を製造することができる。

[0060]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

卷之三

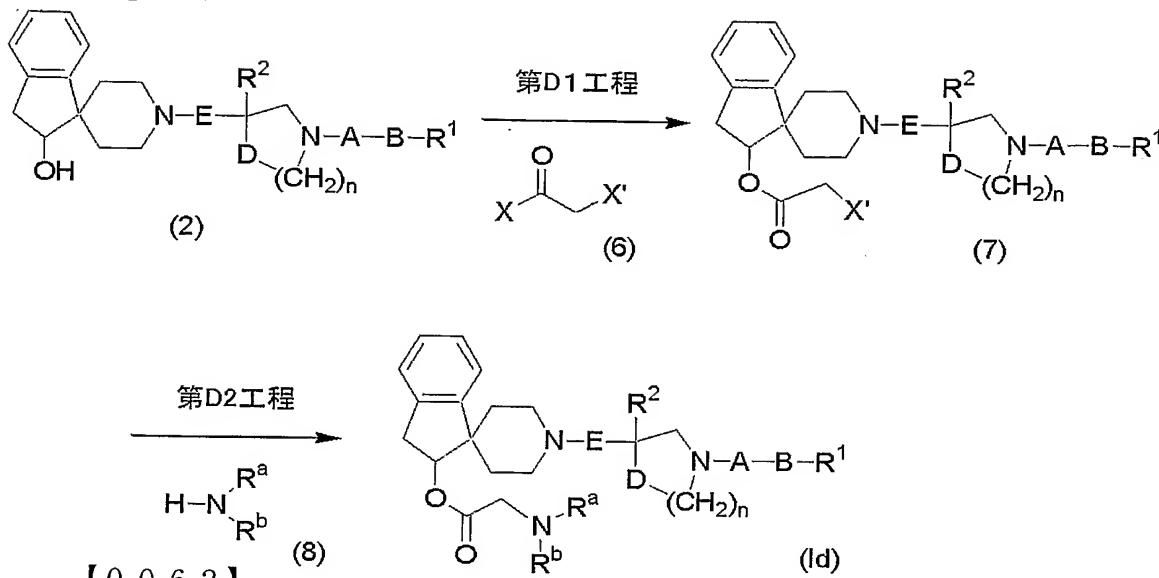
化合物 (I) において  $R^3$  が  $-C(=O)-C_6H_5-N^+(R^a)_2R^b$  である化合物は、下記 D

## 化粧物 洗にした

## 法にしたがつ < D法 >

【0061】

## 【化7】



【0062】 上記式中、A、B、D、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、X及びnは前記と同意義を示し、X'は、脱離基を示す。

## 【0063】

X'の定義における「脱離基」は、Xの定義における脱離基と同様の基であり得、好適には、ハロゲン原子であり、特に好適には、塩素原子又は臭素原子であり、最も好適には、臭素原子である。

## (第D1工程)

第D1工程は、化合物(2)と化合物(6)とを、不活性溶媒中、塩基存在下で反応させて、化合物(7)を製造する工程である。

## 【0064】

本工程において、不活性溶媒及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。(但し、本工程において用いられる塩基は、最も好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。)

反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃(好適には0℃乃至120℃)である。

## 【0065】

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間(好適には15分乃至24時間)である。

## 【0066】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

## (第D2工程)

第D2工程は、化合物(7)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、一般式(Id)を有する化合物を製造する工程である。

## 【0067】

本工程において、不活性溶媒及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。[但し、本工程において、好適には、ニトリル類(特に好適には、アセトニトリル)が溶媒として用いられる。]

反応温度は、原料化合物、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃(好適には0℃乃至120℃)である。

## 【0068】

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

【0069】

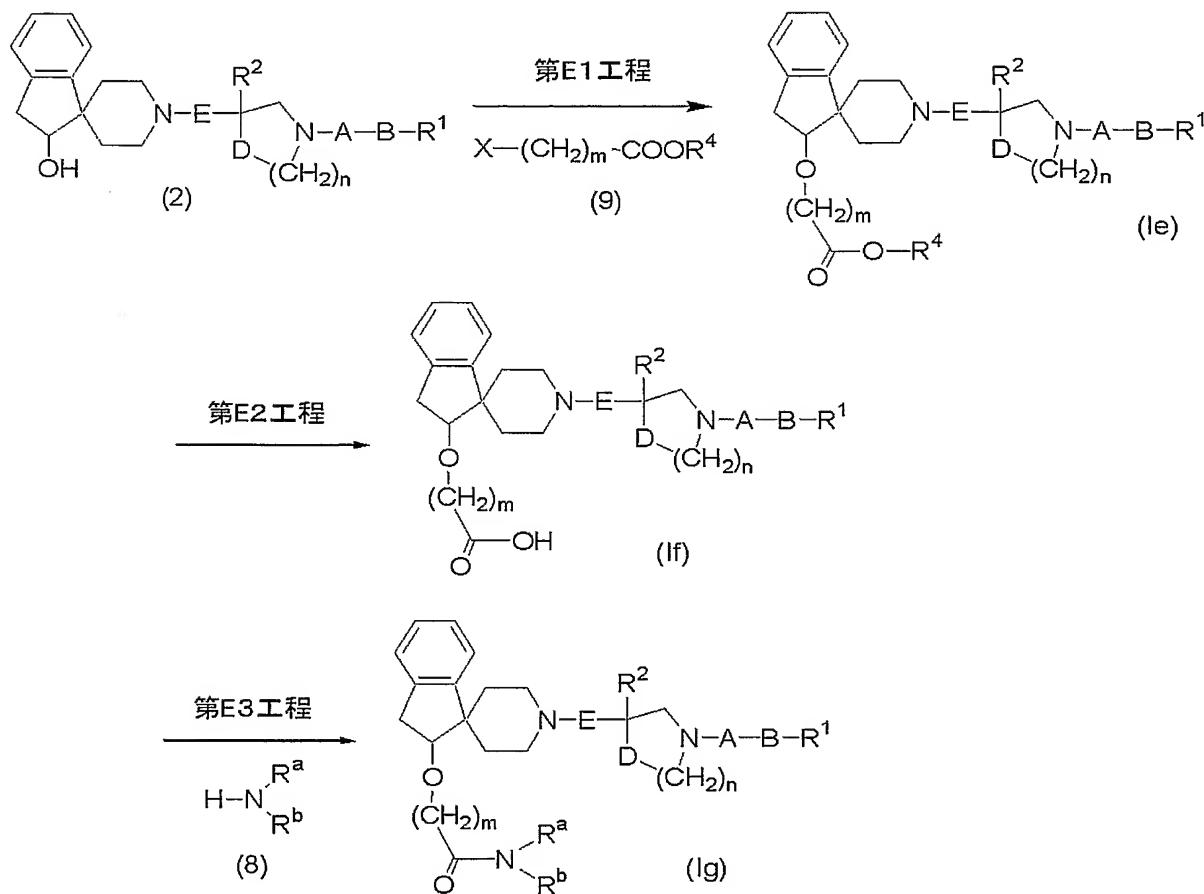
反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物（I）において $R^3$ が $-(CH_2)_m-CO-R^5$ である化合物は、下記E法にしたがって製造することができる。

<E法>

【0070】

【化8】



【0071】

上記式中、A、B、D、E、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、X、m及びnは前記と同意義を示す。

（第E1工程）

第E1工程は、化合物（2）と化合物（9）とを、不活性溶媒中、塩基存在下で反応させて、一般式（Ie）を有する化合物を製造する工程である。

【0072】

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオ

キサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれらの混合溶媒であり、更に好適には、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれらの混合溶媒である。

### 【0073】

塩基は、通常のアルキル化反応に使用される塩基であれば特に限定はなく、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)若しくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類；又はカリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアミド類であり得、好適にはアミド類であり、最も好適には、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドである。

### 【0074】

反応温度は、原料化合物、縮合剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃(好適には0℃乃至120℃)である。

### 【0075】

反応時間は、原料化合物、縮合剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間(好適には15分乃至24時間)である。

### 【0076】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

## (第E2工程)

第E2工程は、一般式(Ie)を有する化合物を、不活性溶媒中、酸若しくは塩基の存在下で加水分解して、一般式(If)を有する化合物を製造する工程である。

### 【0077】

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、エチレングリコール又はジエチレングリコールのようなアル

コール類；水；又は、水と前記有機溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

【0078】

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸のような無機酸類、メタノスルホン酸又はエタノスルホン酸のようなスルホン酸類、或いは、酢酸、プロピオン酸又はトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類であり得、好適には、塩酸、硫酸又はトリフルオロ酢酸であり、特に好適には、トリフルオロ酢酸である。

【0079】

使用される塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。

【0080】

反応温度は、原料化合物、酸若しくは塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至120℃）である。

【0081】

反応時間は、原料化合物、酸若しくは塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

【0082】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

（第E3工程）

第E3工程は、一般式（I f）を有する化合物と化合物（8）とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式（I g）を有する化合物を製造する工程である。

【0083】

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロロン又はシクロヘキサンのケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、又はこれらの混合溶媒であり、最も好適には、メチレンクロリド、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒である。

【0084】

本工程において、縮合剤及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。

【0085】

反応温度は、原料化合物、縮合剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至120℃）である。

【0086】

反応時間は、原料化合物、縮合剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

【0087】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

【0088】

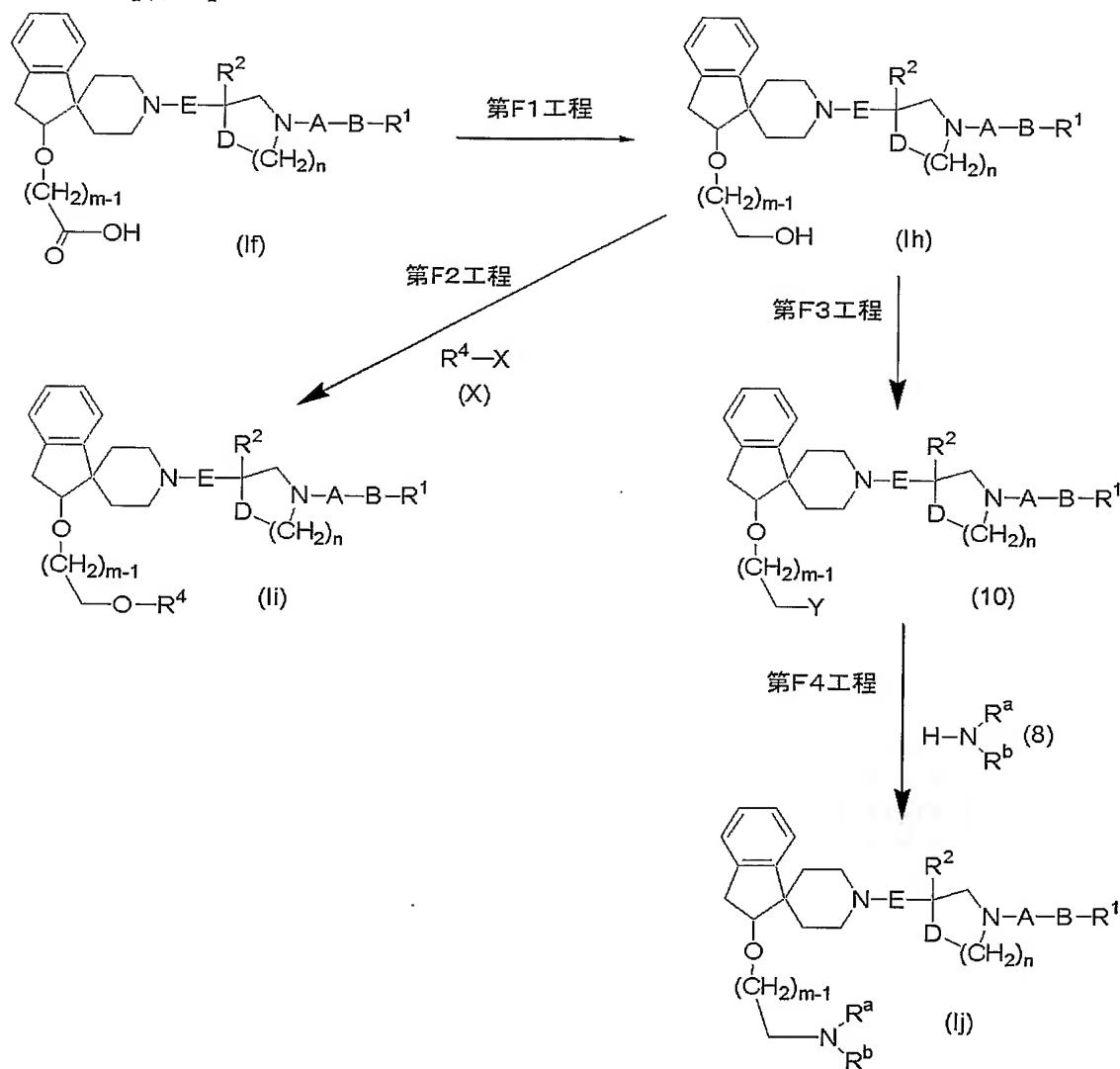
尚、本工程は、例えば、まず化合物(I f)とハロゲン化剤(例えば、塩化チオニル又はオキサリルクロリド)とを上記溶媒中で反応させ、得られた反応性誘導体(アシルハライド体)と化合物(8)とを上記溶媒中で反応させることによっても実施することができる。

化合物(I)において $R^3$ が $-(CH_2)_m-R^5$ であり、 $m$ が2乃至6である化合物は、下記F法にしたがって製造することができる。

<F法>

【0089】

【化9】



【0090】

上記式中、A、B、D、E、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、X、m及びnは前記と同意義を示し(但し、上記反応スキームにおいてmは2乃至6の整数である)、Yは脱離基を示す。

【0091】

Yの定義における「脱離基」は、有機合成化学の分野で使用される脱離基であれば特に限定はなく、好適には、塩素原子、臭素原子又は沃素原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ又はエタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基

；トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲノ低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ又はp-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基であり、更に好適には、ハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、又はハロゲノ低級アルカンスルホニルオキシ基であり、より更に好適には、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシであり、特に好適には、メタンスルホニルオキシである。

#### (第F 1 工程)

第F 1 工程は、一般式 (I f) を有する化合物を、不活性溶媒中、還元剤を用いて還元して、一般式 (I h) を有する化合物を製造する工程である。

#### 【0092】

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサンノンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランのようなスルホン類であり得、好適には、芳香族炭化水素類、エーテル類であり、更に好適には、エーテル類であり、特に好適には、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランである。

#### 【0093】

使用される還元剤は、例えば、ボラン、ジボラン、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体；水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛又は水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属；或いは、水素化アルミニウムリチウム又は水素化リチウムトリー-tert-ブロトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物であり得、好適には、ボラン、ボラン-ジメチルスルフィド錯体又はボラン-テトラヒドロフラン錯体であり、特に好適には、ボラン-テトラヒドロフラン錯体である。

#### 【0094】

反応温度は、原料化合物、還元剤及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃(好適には0℃乃至120℃)である。

#### 【0095】

反応時間は、原料化合物、還元剤、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間(好適には15分乃至24時間)である。

#### 【0096】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A 1 工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

#### (第F 2 工程)

第F 2 工程は、一般式 (I h) を有する化合物と化合物 (10) とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式 (I i) を有する化合物を製造する工程であり、前記「第A 1 工程」と同様の方法で実施される。

#### 【0097】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A 1 工程」に記した方法と同様の方法で精

製することができる。

(第F3工程)

第F3工程は、一般式(Ih)を有する化合物と、ハロゲン化剤(例えば、チオニルクロリド又はオキサリルクロリド等)若しくはスルホニル化剤(例えば、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド又はp-トルエンスルホニルクロリド等)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、化合物(10)を製造する工程である。

【0098】

本工程において、不活性溶媒及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。

【0099】

反応温度は、原料化合物、ハロゲン化剤若しくはスルホニル化剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃(好適には0℃乃至120℃)である。

【0100】

反応時間は、原料化合物、ハロゲン化剤若しくはスルホニル化剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間(好適には15分乃至24時間)である。

【0101】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

(第F4工程)

第F4工程は、化合物(10)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて、一般式(Ij)を有する化合物を製造する工程であり、前記「第D2工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、アミド類(特に好適には、N,N-ジメチルアセトアミド)が溶媒として用いられ、アルカリ金属重炭酸塩類(特に好適には、炭酸水素ナトリウム)が塩基として用いられる。]

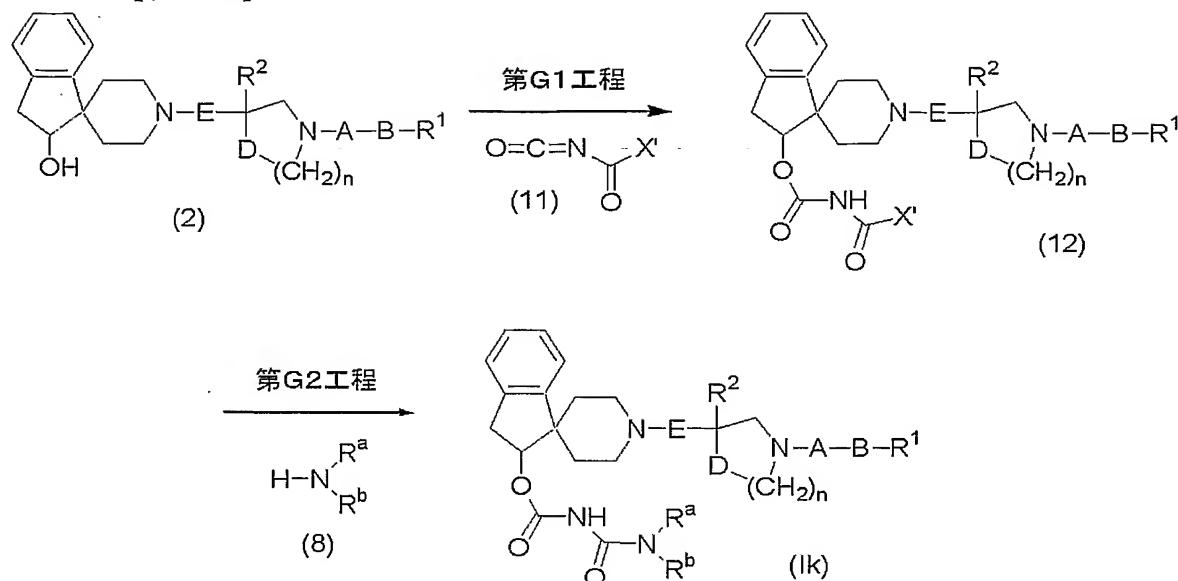
反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物(I)においてR<sup>3</sup>が-CO-NH-CO-N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>である化合物は、下記G法にしたがって製造することができる。

<G法>

【0102】

## 【化10】



## 【0103】

上記式中、A、B、D、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、X' 及びnは前記と同意義を示す。

## (第G1工程)

第G1工程は、化合物(2)と化合物(11)とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、化合物(12)を製造する工程であり、前記「第C1工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に好適には、メチレンクロリド）が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

## (第G2工程)

第G2工程は、化合物(12)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて、一般式(Ik)を有する化合物を製造する工程であり、前記「第D2工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に好適には、メチレンクロリド）が溶媒として用いられる。]

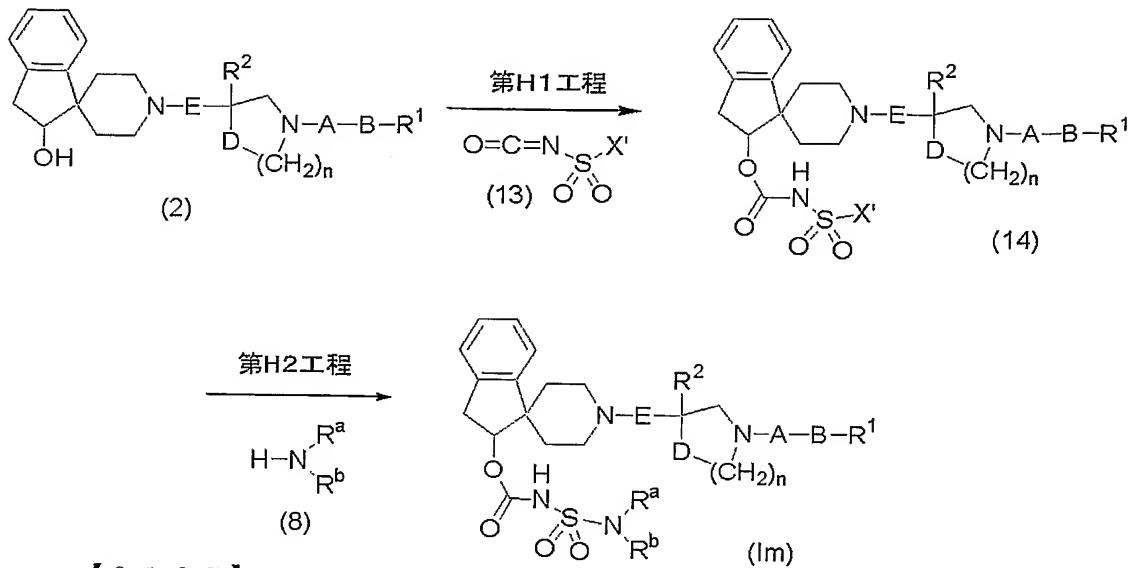
反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物(I)においてR<sup>3</sup>が $-CO-NH-SO_2-N(R^a)R^b$ である化合物は、下記H法にしたがって製造することができる。

<H法>

## 【0104】

## 【化11】



## 【0105】

上記式中、A、B、D、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、X'及びnは前記と同意義を示す。

## (第H1工程)

第H1工程は、化合物(2)と化合物(13)とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、化合物(14)を製造する工程であり、前記「第C1工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

## (第H2工程)

第H2工程は、化合物(14)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式(Im)を有する化合物を製造する工程であり、前記「第D2工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)が溶媒として用いられる。]

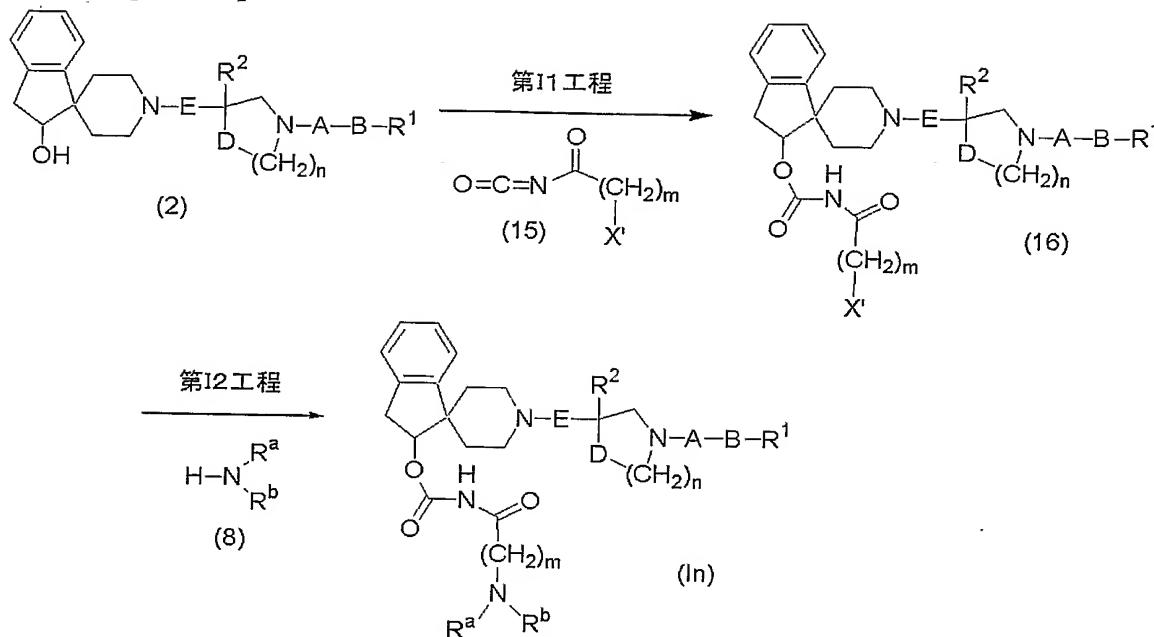
反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物(I)においてR<sup>3</sup>が-CO-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>である化合物は、下記I法にしたがって製造することができる。

< I 法 >

## 【0106】

## 【化12】



## 【0107】

上記式中、A、B、D、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、X'、m及びnは前記と同意義を示す。

## (第I1工程)

第I1工程は、化合物(2)と化合物(15)とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、化合物(16)を製造する工程であり、前記「第C1工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

## (第I2工程)

第I2工程は、化合物(16)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式(I n)を有する化合物を製造する工程であり、前記「第D2工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)が溶媒として用いられる。]

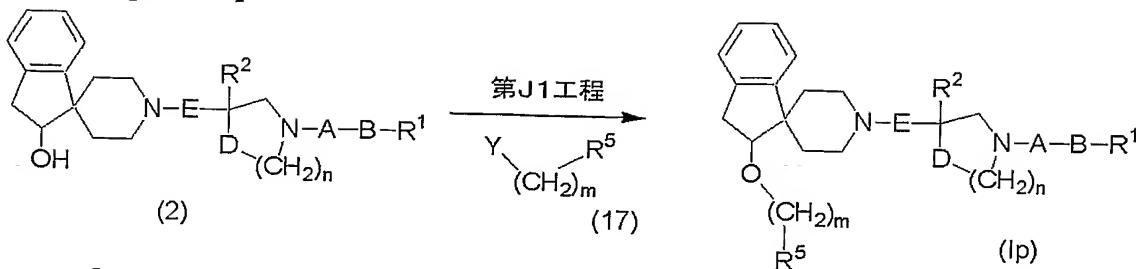
反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物(I)においてR<sup>3</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>5</sup>であり、mが1乃至6である化合物は、下記J法にしたがって製造することができる。

<J法>

## 【0108】

## 【化13】



## 【0109】

上記式中、A、B、D、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、m及びnは前記と同意義を示し、Yは脱離基を示す。

## 【0110】

Y'の定義における脱離基は、Yの定義で述べられたものと同じ基であり得、好適にはハロゲン原子であり、更に好適には、塩素原子又は臭素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

## (第J1工程)

第J1工程は、化合物(2)と化合物(17)とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式(Ip)を有する化合物を製造する工程であり、前記「第E1工程」と同様の方法で実施される。

## 【0111】

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

上記A法乃至J法における各出発原料は、公知の化合物か、公知化合物から有機化学の分野で周知の方法に従って容易に製造することができる。

## 【0112】

例えば、化合物(2)は、米国特許第6,511,975号のカラム11乃至13に開示された方法に従って製造することができる。また、化合物(3)、化合物(4)、化合物(9)及び化合物(10)のような、脱離基を有する化合物は、例えば、相当するカルボン酸化合物若しくはアルコール化合物を、上記第F3工程で述べられた方法に準じて、ハロゲン化若しくはスルホニル化することにより、容易に製造することができる。更に、化合物(4)、化合物(5)及び化合物(9)は、R<sup>4</sup>-X(式中、R<sup>4</sup>及びXは前記と同意義を示す。)と適切な化合物とを、上記第A1工程又は第D2工程で述べられた方法に準じて反応させることにより、容易に製造することができる。

本発明の一般式(I)を有する化合物及びその薬理上許容される塩は、ニューロキニン受容体(NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及びNK<sub>3</sub>受容体)に対して拮抗作用を有するので、医薬として用いられ得る。その医薬は、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及び/又はNK<sub>3</sub>受容体が介在する疾患に投与することができ、そのような疾患としては、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウント症候群、脱髓性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、抹消神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患(IBD)、乾癥、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う血液一眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、尋麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽弱症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常によ

る疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球增多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を含む痛み侵害受容の疼痛；睡眠時無呼吸症候群を挙げることができる。上記医薬は、特に、喘息、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；鼻炎のようなアレルギー疾患；及び／又は尿失禁の予防剤若しくは治療剤として用いることができる。

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与形態は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又はシロップ剤等による経口投与、或いは、注射剤又は座剤等による非経口投与であり得る。更に、本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、粉末、溶液又は懸濁液の形態として経肺投与することもできる。これらのための製剤は賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

#### 【0113】

賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット若しくはソルビットのような糖誘導体、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン若しくはカルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体、アラビアゴム、デキストラン、又は、フルラン等の有機系賦形剤；或いは、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム若しくはメタ珪酸アルミニ酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体、磷酸カルシウムのような磷酸塩、炭酸カルシウムのような炭酸塩、又は、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤であり得る。

#### 【0114】

滑沢剤は、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム若しくはゲイ骉のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸若しくは珪酸水和物のような珪酸類；又は、上記澱粉誘導体であり得る。

#### 【0115】

結合剤は、例えば、ポリビニルピロリドン若しくはマクロゴール、或いは、前記賦形剤と同様の化合物であり得る。

#### 【0116】

崩壊剤は、例えば、前記賦形剤と同様の化合物、又は、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム若しくは架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類であり得る。

#### 【0117】

安定剤は、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；又は、ソルビン酸であり得る。

#### 【0118】

矯味矯臭剤は、通常使用される甘味料、酸味料若しくは香料等であり得る。

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩を経肺投与するため

の溶液又は懸濁液を製造する場合には、例えば、本発明の結晶を、水又は水と補助溶媒（例えば、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）の混合物に溶解若しくは懸濁させることにより製造することができる。そのような溶液又は懸濁液は、更に、防腐剤（例えば、塩化ベンザウコニウム）、可溶化剤（例えば、Tween 80若しくはSpan 80のようなポリソルベート、又は塩化ベンザルコニウムのような表面活性剤）、緩衝剤、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）、吸収促進剤及び／又は増粘剤を含有してもよい。また、懸濁液は、懸濁化剤（例えば、微結晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）を更に含有してもよい。

上記のように製造した経肺投与するための組成物は、吸入剤の分野で一般的な手段（例えばスパイクト、ピペット、カニューレ又は噴霧器を用いて）により鼻腔又は口腔に直接投与される。噴霧器を用いる場合は、本発明の結晶を、適当な噴射剤（例えば、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン若しくはジクロロテトラフルオロエタンのようなクロロフルオロカーボン、又は二酸化炭素等のガス等）と共に加圧パックの形にされたエアロゾールとして噴霧するか、ネブライザーを用いて投与することができる。

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩使用量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.1mg（好ましくは、1mg、更に好ましくは、5mg）、上限として、1000mg（好ましくは、100mg、更に好ましくは、50mg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.01mg（好ましくは0.1mg）、上限として、100mg（好ましくは10mg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

### 【0119】

また、本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩を経肺投与する場合の使用量は症状、年齢、性別等によって異なるが、例えば、成人に対して1日あたり、下限として0.01μg/kg（好ましくは0.05μg/kg）、上限として、1000μg/kg（好ましくは100μg/kg、より好ましくは20μg/kg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

### 【発明の効果】

### 【0120】

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、ニューロキニン受容体（NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及びNK<sub>3</sub>受容体）に対して拮抗作用を示し、毒性が少なく、体内動態が優れているので、医薬として有用であり、特に、喘息、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；鼻炎のようなアレルギー疾患；及び／又は尿失禁の予防剤若しくは治療剤として有用である。

### 【発明を実施するための最良の形態】

### 【0121】

以下に、実施例、参考例、製剤例及び試験例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 【実施例】

【実施例1】 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[(アセトキシ)アセトキシ]1,4'-ビペリジン}塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(ト  
出証特2005-3028455

リフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル] エチル) スピロ [ (2S) - 2-ヒドロキシ] インダン-1, 4' - ピペリジン150mg(0.214mmol)とPS-ジイソプロピルエチルアミン320mg(1.07mmol, 3.3mmol/g)のトルエン(3.0mL)溶液に、アセトキシアセチルクロリド0.07mLを加えた。室温で20時間攪拌後、ろ過により樹脂を取り除いた。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)により精製した後、エタノール(5.0mL)に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液(0.5mL)を加えた。再び減圧下溶媒を留去した後、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物171mg(収率: 95%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 8.45-8.01 (3H, m), 7.85-7.12 (7H, m), 5.43 (1H, bs), 4.56 (2H, bs), 4.21-1.62 (24H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2961, 1748, 1646, 1474, 1439, 1376, 1282, 1186, 1137, 905, 681.

マススペクトル (FAB) m/z : 801 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>として)

計算値(%) : C:54.46, H:4.45, N:3.34, Cl:13.60, F:12.69

実測値(%) : C:52.13, H:4.54, N:3.43, F:12.23, Cl:11.83

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +39.5 (c=1.00, メタノール)

[実施例2] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ{(2S)-2-[(3, 3-ジメチルブタノイル)オキシ]}インダン-1, 4' - ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1, 4' - ピペリジン150mg(0.214mmol)と3, 3-ジメチルブタノン酸クロリドを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物143mg(収率: 80%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2960, 2658, 2553, 1725, 1647, 1475, 1439, 1375, 1281, 1240, 1186, 1139, 905, 757, 681.

マススペクトル (FAB) m/z : 799 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例3] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ{(2S)-2-[(シクロヘキシルカルボニル)オキシ]}インダン-1, 4' - ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1, 4' - ピペリジン150mg(0.214mmol)とシクロヘキサンカルボン酸クロリドを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物185mg(収率: 99%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2933, 2857, 2657, 2477, 1726, 1647, 1473, 1452, 1440, 1376, 1281, 1246, 1185, 1170, 1138, 1029, 905, 757, 681.

マススペクトル (FAB) m/z : 811 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例4] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ{

(2S)-2-[（メトキシアセチル）オキシ]イソダン-1, 4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]イソダン-1, 4'-ビペリジン150mg(0.214mmol)とメトキシアセチルクロリドを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物98.0mg(収率：57%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 2930, 2655, 2508, 1749, 1645, 1473, 1457, 1439, 1376, 1363, 1282, 1186, 1136, 1028, 905, 758, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 773 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例5] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-[（シクロプロピルカルボニル）オキシ]イソダン-1, 4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]イソダン-1, 4'-ビペリジン150mg(0.214mmol)とシクロプロパンカルボン酸クロリドを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物72.0mg(収率：42%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 2926, 2482, 2406, 1724, 1646, 1473, 1439, 1392, 1376, 1281, 1172, 1139, 1071, 1029, 905, 758, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 801 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例6] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-[（モルホリン-1-イル）アセチル]オキシ]イソダン-1, 4'-ビペリジン 二塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]イソダン-1, 4'-ビペリジン400mg(0.57mmol)、2-モルホリン酢酸248mg(1.71mmol)及びトリエチルアミン0.48mL(3.42mmol)の塩化メチレン溶液12mLに、氷冷攪拌下、N, N-ビス(2-オキソ-3-オキサンゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド435mg(1.71mmol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン7mg(0.057mmol)を加え、1時間室温攪拌した。反応液を水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=50/1-100/3)にて精製し、標記化合物のフリーアイド337mg(収率：71%)を得た。

### 【0122】

得られた標記化合物のフリーアイド336mg(0.405mmol)にエタノール5mLを加えて溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液0.51mLを加えた。反応溶液を10分間氷冷下攪拌したのち、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルで共沸した。得られた残渣をエーテルを加えてろ取し、標記化合物341mg(収率：93%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 8.20-7.92 (3H, m), 7.87-7.20 (7H, m), 5.70-5.40 (1H, m), 4.55-1.80 (30H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 3422, 2928, 2873, 2646, 2551, 2424, 1750, 1

695, 1645, 1473, 1457, 1440, 1376, 1281, 1240, 1224, 1206, 1186, 1138, 1109, 1098, 1073, 1049, 1027, 905, 757, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 828 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 2HClとして)

計算値(%) : C:53.29, H:4.81, N:4.66, F:12.64, Cl:15.73

実測値(%) : C:51.97, H:5.05, N:4.60, F:11.48, Cl:15.39

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +44.2$  (c=1.00, メタノール)

[実施例7] 1- {2- [(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ((2S)-2- {[(モルホリン-1-イル)アセチル]オキシ})インダン-1,4'-ピペリジン二塩酸塩

1- {2- [(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン350mg(0.534mmol)、2-モルホリン酢酸232mg(1.60mmol)、トリエチルアミン0.45mL(3.20mmol)、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド408mg(1.60mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン7mg(0.057mmol)を用いて実施例6と同様に反応を行い、標記化合物404mg(収率:83%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 7.87-7.20 (7H, m), 6.70-6.60 (2H, m), 5.70-5.38 (1H, m), 4.50-1.80 (30H, m)

赤外吸収スペクトル  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3426, 2936, 2872, 2644, 2537, 2423, 1750, 1634, 1583, 1505, 1462, 1427, 1415, 1380, 1330, 1269, 1228, 1207, 1125, 1075, 1026, 1004, 927, 901, 871, 831, 762, 723, 678.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 782 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> · 2HCl · 1.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:55.79, H:6.17, N:4.76, Cl:16.07

実測値(%) : C:55.87, H:6.07, N:4.69, Cl:16.37

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +39.5$  (c=1.00, メタノール)

[実施例8] 1- (2- { (2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2- {[(4-モルホリン-4-イル)ブタノイル]オキシ})インダン-1,4'-ピペリジン二塩酸塩

1- (2- { (2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン212mg(0.302mmol)、4-モルホリン酢酸262mg(1.51mmol)、トリエチルアミン0.42mL(3.02mmol)、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド384mg(1.51mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン4mg(0.03mmol)を用いて実施例6と同様に反応を行い、標記化合物182mg(収率:67%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3436, 2927, 2874, 2653, 2558, 2461, 1733, 1644, 1472, 1457, 1440, 1376, 1282, 1243, 1183, 1138, 1108, 1096, 1028, 981, 928, 905, 759, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 856 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例9] 1- (2- { (2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ(

(2S)-2-{[(3-モルホリン-4-イル)プロパノイル]オキシ}インダン-4-ピペリジン二塩酸塩

(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イルエチルスピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン218mg(0.311mmol)、3-モルホリンプロピオン酸247mg(1.55mmol)、トリエチルアミン0.43ml(3.10mmol)、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド395mg(1.55mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン5mg(0.03mmol)を用いて実施例6と同様に反応を行い、標記化合物158mg(収率：63%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  (KBr) : 3438, 2928, 2873, 2653, 2560, 2458, 1737, 1644, 1473, 1458, 1440, 1376, 1319, 1282, 1185, 1137, 1110, 1095, 1047, 1028, 987, 905, 759, 707, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 842 ((M+H)<sup>+</sup>、フリーアイド)

[実施例10] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{[(2-メトキシ)エトキシカルボニル]オキシ}インダン-1,4'-ピペリジン塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン150mg(0.214mmol)と2-メトキシエチルクロロホルメートを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物172mg(収率：96%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  (KBr) : 2928, 2481, 2393, 1746, 1646, 1473, 1440, 1363, 1282, 1266, 1186, 1137, 1027, 905, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 803 ((M+H)<sup>+</sup>、フリーアイド)

[実施例11] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[(エトキシカルボニル)オキシ]}インダン-1,4'-ピペリジン塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン150mg(0.214mmol)とエチルクロロホルメートを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物165mg(収率：93%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  (KBr) : 2927, 2481, 2404, 1743, 1647, 1473, 1439, 1375, 1281, 1266, 1186, 1139, 905, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 773 ((M+H)<sup>+</sup>、フリーアイド)

[実施例12] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{[(2-フルオロ)エトキシカルボニル]オキシ}インダン-1,4'-ピペリジン塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン150mg(0.214mmol)とエチルクロロホルメ

ートを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物50.0mg（収率：28%）を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 2960, 2481, 2400, 1748, 1646, 1473, 1377, 1282, 1267, 1186, 1138, 905, 873, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 791 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例13] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{(プロパルギル)オキシカルボニル}オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン150mg(0.214mmol)とプロパルギルクロロホルムートを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物170mg（収率：97%）を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 2925, 2484, 2410, 1750, 1645, 1473, 1439, 1377, 1281, 1264, 1186, 1139, 905, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 783 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例14] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{(2-エトキシカルボニル)エチル}カルバモイル]オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン150mg(0.214mmol)とPS-ジイソプロピルエチルアミン320mg(1.07mmol, 3.3mmol/g)のトルエン(3.0mL)溶液に、エトキシカルボニルエチルイソシアネート0.08mLを加えた。80°Cで20時間攪拌後、ろ過により樹脂を取り除いた。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)により精製した後、エタノール(5.0mL)に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液(0.5mL)を加えた。再び減圧下溶媒を留去した後、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物45.0mg（収率：24%）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 8.31-7.98 (3H, m), 7.88-7.08 (7H, m), 5.24 (1H, bs), 4.18-1.57 (31H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 2958, 2657, 2564, 1723, 1644, 1525, 1376, 1282, 1186, 1139, 758, 681

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 844 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>として)

計算値(%) : C:54.52, H:4.80, N:4.77, F:12.94, Cl:12.07

実測値(%) : C:51.32, H:4.77, N:5.35, F:10.92, Cl:12.04

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +42.1$  (c=1.00, メタノール)

[実施例15] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{(3-(エトキシカルボニル)プロピル}カルバモイル]オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン150mg(0.214mmol)とエトキシカルボニルプロピルイソシアネートを用いて実施例14と同様に反応を行い、標記化合物38.0mg(収率：20%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2953, 2655, 2560, 1720, 1644, 1527, 1440, 1376, 1282, 1185, 1139, 1029, 758, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 858 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーボディ)

[実施例16] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(エチルカルバモイルオキシ)]インダン-1,4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン150mg(0.214mmol)とエチルイソシアネートを用いて実施例14と同様に反応を行い、標記化合物68.0mg(収率：39%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2971, 2495, 2417, 1714, 1645, 1518, 1473, 1440, 1376, 1281, 1186, 1139, 1029, 905, 681

マススペクトル(FAB) m/z : 772 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーボディ)

[実施例17] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(エトキシカルボニルメチルカルバモイルオキシ)]インダン-1,4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン150mg(0.214mmol)とエトキシカルボニルメチルイソシアネートを用いて実施例14と同様に反応を行い、標記化合物53.0mg(収率：29%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2961, 2657, 2562, 1722, 1645, 1521, 1474, 1440, 1376, 1282, 1186, 1139, 905, 758, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 830 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーボディ)

[実施例18] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-({[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]アセチル}オキシ)]インダン-1,4'-ビペリジン 二塩酸塩

[実施例18a] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(ブロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ビペリジン

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン10.0g(14.3mmol)及びトリエチルアミン2.78mLの塩化メチレン溶液200mLに、氷冷攪拌下、ブロモアセチルブロミドを滴下し、そのまま35分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=25/1-20/1）にて精製し、標記化合物11.48g（収率：98%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 8.20-7.10 (10H, m), 5.80-5.30 (1H, m), 4.65-1.40 (22H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2974, 1741, 1645, 1473, 1458, 1437, 1375, 1280, 1185, 1163, 1139, 1109, 1047, 1029, 992, 927, 905, 849, 758, 722, 705, 681. マススペクトル(FAB) m/z : 821 ((M+H)<sup>+</sup>)

[実施例18b] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-(4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]アセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩

実施例18aで得られた1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン200mg(0.243mmol)のアセトニトリル溶液にN-メチルエタノールアミン60μL(0.75mmol)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/2-プロパノール=10/1-5/1）にて精製しメタノール5.0mLに溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液1.0mLを加えた。再び溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣にエーテルを加えてろ取し、標記化合物39mg（収率：18%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.20-7.91 (3H, m), 7.86-7.08 (7H, m), 5.72-5.32 (1H, m), 4.55-1.65 (29H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3344, 2926, 1645, 1474, 1458, 1439, 1376, 1281, 1186, 1165, 1139, 1109, 1047, 1029, 988, 972, 927, 905, 849, 830, 758, 722, 707, 681, 623.

マススペクトル(FAB) m/z : 816 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーボディ)

元素分析値 (C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 2HClとして)

計算値 : C:52.66, H:4.87, N:4.72

実測値 : C:52.72, H:4.59, N:3.73

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +36.3 (c=1.00, メタノール)

[実施例19] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-(4-(アミノカルボニル)ピペリジン-1-イル]アセチル]オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩

実施例18aで得られた1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン200mg(0.243mmol)、イソニペコタミド86mg(0.75mmol)を用いて実施例18bと同様に反応を行い、標記化合物43mg（収率：19%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.20-7.90 (3H, m), 7.86-7.11 (7H, m), 5.73-5.33 (1H, m), 4.55-1.70 (30H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3384, 3180, 2929, 2651, 2553, 1750, 1646, 1472, 1456, 1438, 1402, 1376, 1282, 1241, 1186, 1140, 1109, 1098, 1028, 952, 9

05, 757, 723, 707, 682, 637, 622, 543.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 869 ( $(M+H)^+$ , フリーボディ)

元素分析値 ( $C_{42}H_{46}Cl_2F_6N_4O_5 \cdot 2HCl \cdot 5H_2O$  として)

計算値(%) : C:48.85, H:5.47, N:5.43

実測値(%) : C:48.61, H:5.23, N:5.27

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +49.9$  ( $c=0.80$ , メタノール)

[実施例 20]  $1 - (2 - \{ (2R) - 2 - (3, 4\text{-ジクロロフェニル}) - 4 - [3, 5\text{-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}] モルホリン-2-イル\} エチル) スピロ ((2S) - 2 - \{ [(ピロリジン-1-イル) アセチル] オキシ\}) インダン-1, 4', -ピペリジン 二塩酸塩$

実施例 18 a で得られた  $1 - (2 - \{ (2R) - 2 - (3, 4\text{-ジクロロフェニル}) - 4 - [3, 5\text{-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}] モルホリン-2-イル\} エチル) スピロ [(2S) - 2 - (プロモアセチル) オキシ] インダン-1, 4', -ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及びピロリジン52mg(0.73mmol)を用いて実施例 18 b と同様に反応を行い、標記化合物91mg(収率: 45%)を白色固体として得た。$

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  (KBr) : 2955, 2927, 2647, 2555, 2468, 1751, 1645, 1472, 1457, 1438, 1376, 1282, 1237, 1186, 1138, 1109, 1029, 986, 905, 849, 757, 722, 707, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 812 ( $(M+H)^+$ , フリーボディ)

[実施例 21]  $1 - (2 - \{ (2R) - 2 - (3, 4\text{-ジクロロフェニル}) - 4 - [3, 5\text{-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}] モルホリン-2-イル\} エチル) スピロ ((2S) - 2 - \{ [(アゼチジン-1-イル) アセチル] オキシ\}) - インダン-1, 4', -ピペリジン 二塩酸塩$

実施例 18 a で得られた  $1 - (2 - \{ (2R) - 2 - (3, 4\text{-ジクロロフェニル}) - 4 - [3, 5\text{-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}] モルホリン-2-イル\} エチル) スピロ [(2S) - 2 - (プロモアセチル) オキシ] インダン-1, 4', -ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及びアゼチジン52mg(0.75mmol)を用いて実施例 18 b と同様に反応を行い、標記化合物37mg(収率: 17%)を白色固体として得た。$

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  (KBr) : 3402, 2930, 2658, 2574, 2414, 1752, 1645, 1560, 1473, 1438, 1376, 1281, 1238, 1186, 1139, 1109, 1098, 1078, 1029, 985, 949, 905, 758, 722, 707, 681.

マススペクトル(FAB)  $m/z$  : 798 ( $(M+H)^+$ , フリーボディ)

[実施例 22]  $1 - (2 - \{ (2R) - 2 - (3, 4\text{-ジクロロフェニル}) - 4 - [3, 5\text{-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}] モルホリン-2-イル\} エチル) スピロ [(2S) - 2 - \{ [4 - (\text{ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル}] アセチル\} オキシ] インダン-1, 4', -ピペリジン 二塩酸塩$

実施例 18 a で得られた  $1 - (2 - \{ (2R) - 2 - (3, 4\text{-ジクロロフェニル}) - 4 - [3, 5\text{-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}] モルホリン-2-イル\} エチル) スピロ [(2S) - 2 - (プロモアセチル) オキシ] インダン-1, 4', -ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及び4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン96mg(0.75mmol)を用いて実施例 18 b と同様に反応を行い、標記化合物58mg(収率: 26%)を白色固体として得た。$

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  (KBr) : 3374, 2927, 2876, 2650, 2552, 1751, 1645, 1473, 1457, 1439, 1405, 1376, 1330, 1281, 1241, 1186, 1164, 1138, 1109, 1075,

1040, 1028, 1001, 985, 949, 905, 757, 722, 707, 681.  
 マススペクトル(FAB) m/z : 856 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例 23] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-({[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]アセチル}オキシ)インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩

実施例 18 a で得られた 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-(ブロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及び 2-エトキシエチルアミン 105 μL(0.75mmol)を用いて実施例 18 b と同様に反応を行い、標記化合物 68mg (収率: 31%) を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3372, 3068, 2928, 2653, 2552, 1751, 1645, 1473, 1457, 1439, 1406, 1376, 1280, 1241, 1186, 1138, 1109, 1076, 1028, 987, 905, 758, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 830 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例 24] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-({[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]アセチル}オキシ)インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩

実施例 18 a で得られた 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-(ブロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及び 4-ピペリジンエタノール 92mg(0.75mmol)を用いて実施例 18 b と同様に反応を行い、標記化合物 48mg (収率: 21%) を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3372, 3068, 2928, 2653, 2552, 1751, 1645, 1473, 1457, 1439, 1406, 1376, 1280, 1241, 1186, 1138, 1109, 1076, 1028, 987, 905, 758, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 870 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例 25] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-({[(イソプロピルアミノ)アセチル]オキシ})インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩

実施例 18 a で得られた 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-(ブロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及び 2-プロピルアミン 64 μL(0.75mmol)を用いて実施例 18 b と同様に反応を行い、標記化合物 50mg (収率: 24%) を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3400, 2931, 2664, 2569, 2423, 1752, 1645, 1473, 1458, 1439, 1376, 1320, 1281, 1240, 1207, 1186, 1139, 1109, 1098, 1075, 1129, 905, 707, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 800 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例 26] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ

[ (2S) - 2 - ( { [ビス (2-メトキシエチル) アミノ] アセチル} オキシ) ] インダン-1, 4' - 二ペリジン 二塩酸塩

実施例18aで得られた1 - (2 - { (2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [ (2S) - 2 - (プロモアセチル) オキシ] インダン-1, 4' - 二ペリジン 200mg(0.243mmol)、及びビス (2-メトキシエチル) アミン97 $\mu$ L(0.75mmol)を用いて実施例18bと同様に反応を行い、標記化合物74mg(収率：32%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3407, 2931, 2652, 2527, 2424, 1751, 1645, 1473, 1458, 1440, 1376, 1282, 1240, 1223, 1187, 1164, 1137, 1028, 989, 905, 757, 707, 681.

マススペクトル (FAB) m/z : 874 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例27] 1 - (2 - { (2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ { (2S) - 2 - [(カルボキシメチル) オキシ] } インダン-1, 4' - 二ペリジン ナトリウム塩

[実施例27a] 1 - (2 - { (2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [ (2S) - 2 - (t-ブトキシカルボニルメトキシ) ] インダン-1, 4' - 二ペリジン

1 - (2 - { (2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [ (2S) - 2 - ヒドロキシ] インダン-1, 4' - 二ペリジン 5g(7.13mmol)をテトラヒドロフラン6mLに溶解し、氷冷下カリウム ビス (トリメチルシリル) アミド(0.5mol/Lトルエン溶液) 21mL(10.5mmol)を10分かけて滴下した。氷冷下10分攪拌後プロモ酢酸t-ブチル1.58mL(10.7mmol)を加えた。氷冷下10分攪拌後、室温に戻し1時間攪拌した。水を加えケンチし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=4/1)にて精製し標記化合物3.45g(収率：59%)を得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 8.34-7.98 (3H, m), 7.78-7.03 (7H, m), 4.52-4.33 (1H, m), 4.15-1.65 (22H, m), 1.39 (9H, s).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2926, 1749, 1646, 1473, 1375, 1280, 1137.

マススペクトル (FAB) m/z : 815 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例27b] 1 - (2 - { (2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ { (2S) - 2 - [(カルボキシメチル) オキシ] } インダン-1, 4' - 二ペリジン

実施例27aで得られた1 - (2 - { (2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [ (2S) - 2 - (t-ブトキシカルボニルメトキシ) ] インダン-1, 4' - 二ペリジン7.5g(9.19mmol)を塩化メチレン75mLに溶解し、90%トリフロロ酢酸水溶液75mLを5分かけて滴下した。室温にて2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し標記化合物6.5g(収率：96%)を得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 8.20-7.90 (3H, m), 7.86-7.10 (7H, m), 4.55-1.55 (23H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2930, 1726, 1645, 1474, 1376, 1281, 1138.  
 マススペクトル(FAB) m/z : 759 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例27c] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[カルボキシメチル]オキシ}+インダン-1,4'-ピペリジンナトリウム塩

実施例27bで得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[カルボキシメチル]オキシ}+インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.39mmol)を1規定水酸化ナトリウム水溶液15mLに溶解し、酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をn-ヘキサンより再結晶し標記化合物135mg(収率：44%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 8.34-7.98 (3H, m), 7.79-7.01 (7H, m), 4.59-4.42 (1H, m), 4.21-4.05 (2H, m), 3.96-2.83 (10H, m), 2.70-1.60 (10H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2922, 1645, 1615, 1280, 1138.

マススペクトル(FAB) m/z : 759 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> · 4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:50.65, H:4.84, Cl:8.31, F:13.35, N:3.28, Na:2.69

実測値(%) : C:50.59, H:4.32, Cl:7.94, F:13.07, N:3.36, Na: 3.63

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +43.4$  (c=0.50, メタノール)

[実施例28] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]}+インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

実施例27bで得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.39mmol)を塩化メチレン5mLに溶解し、塩化チオニル57μL(0.79mmol)を加えた。ジメチルホルムアミドを1滴加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレン5mLに溶解し、氷冷下モルホリン103μL(1.18mmol)を加えた。室温にて2時間攪拌後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=9/1)にて精製し、1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]}+インダン-1,4'-ピペリジンを105mg(収率：32%)を得た。

### 【0123】

得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]}+インダン-1,4'-ピペリジンをエタノール4mLに溶解し、4規定-塩酸ジオキサン0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物70mg(収率：64%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 8.35-8.00 (3H, m), 7.85-7.08 (

7H, m), 4.37-1.58 (31H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2923, 1650, 1437, 1375, 1280, 1138.

マススペクトル (FAB) m/z : 828 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:52.27, H:5.26, Cl:11.57, F:12.40, N:4.57

実測値(%) : C:52.56, H:5.05, Cl:12.14, F:12.67, N:4.70

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +52.2$  (c=0.50, メタノール)

[実施例29] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)]インダン-1,4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.39mmol)とアンモニア水2.5mLを用いて実施例28と同様に反応を行い、標記化合物162mg(収率：52%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 8.32-7.98 (3H, m), 7.87-6.88 (7H, m), 4.30-1.53 (23H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2928, 1645, 1438, 1376, 1280, 1137.

マススペクトル (FAB) m/z : 758 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:49.87, H:5.11, Cl:12.27, F:13.15, N:4.85

実測値(%) : C:49.84, H:4.81, Cl:14.91, F:13.70, N:4.83

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +55.5$  (c=0.50, メタノール)

[実施例30] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]}インダン-1,4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-カルボキシメトキシ}インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.39mmol)とジメチルアミン水溶液2.5mLを用いて実施例28と同様に反応を行い、標記化合物166mg(収率：51%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm : 8.34-8.30 (3H, m), 7.85-7.05 (7H, m), 4.31-1.58 (29H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2929, 1650, 1439, 1376, 1280, 1137

マススペクトル (FAB) m/z : 786 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:53.13, H:5.16, Cl:12.38, F:13.27, N:4.89

実測値(%) : C:53.37, H:5.75, Cl:13.39, F:12.96, N:4.60

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +49.1$  (c=0.50, メタノール)

[実施例31] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}インダン-1,4'-ビペリジン 二塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.39mmol)とジエタノールアミン113μL(1.18mmol)を用いて実施例28と同様に反応を行い、標記化合物87mg(収率：25%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.33-8.01 (3H, m), 7.85-7.06 (7H, m), 4.41-1.58 (31H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2683, 1753, 1645, 1439, 1376, 1281, 1136.

マススペクトル(FAB) m/z : 846 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> · 4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:48.45, H:5.39, Cl:14.30, F:11.49, N:4.24

実測値(%) : C:48.51, H:4.99, Cl:15.23, F:11.77, N:4.28

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +45.8 (c=0.50, メタノール)

[実施例32] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-2-オキソエトキシ}]インダン-1,4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.39mmol)と2-(メチルアミノ)エタノール95μL(1.18mmol)を用いて実施例28と同様に反応を行い、標記化合物162mg(収率：48%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.31-7.99 (3H, m), 7.88-7.06 (7H, m), 4.40-1.55 (30H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2928, 1753, 1647, 1473, 1438, 1376, 1280, 1137.

マススペクトル(FAB) m/z : 816 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 4/3HCl · 3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:50.95, H:5.30, Cl:12.85, F:12.40, N:4.57

実測値(%) : C:50.63, H:5.13, Cl:13.77, F:13.05, N:4.49

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +50.3 (c=0.33, メタノール)

[実施例33] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{2-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}]インダン-1,4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.39mmol)とエタノールアミン71μL(1.18mmol)を用いて実施例28と同様に反応を行い、標記化合物142mg(収率：43%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.33-7.98 (3H, m), 7.86-7.08 (7H, m), 4.32-1.53 (27H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2928, 1647, 1439, 1376, 1280, 1137.

マススペクトル(FAB) m/z: 802 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:51.10, H:5.19, Cl:11.91, F:12.76, N:4.70

実測値(%) : C:51.00, H:4.95, Cl:12.76, F:13.00, N:4.72

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +58.4$  (c=0.50, メタノール)

[実施例34] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ]}インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシエトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.43mmol)とピペリジン119μL(1.18mmol)を用いて実施例28と同様に反応を行い、標記化合物168mg(収率：50%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 831 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例35] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

[実施例35a] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン

実施例27bで得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン3g(3.95mmol)をテトラヒドロフラン30mLに溶解し、氷冷下ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1mol/Lテトラヒドロフラン溶液)5.9mL(5.9mmol)を10分かけて滴下した。氷冷下で30分攪拌後、室温に戻し1時間攪拌した。水を加えクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=100/2)にて精製し標記化合物2.1g(収率：71%)を得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.20-7.90 (3H, m), 7.82-7.06 (7H, m), 4.40-1.42 (25H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2924, 1645, 1473, 1375, 1281, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 745 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例35b] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

実施例35aで得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.4mmol)をエタノール6mLに溶解し、4規定塩酸ジオキサン0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物215mg(収率：68%)を得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.31-8.00 (3H, m), 7.85-7.05 (7H, m), 4.20-1.50 (25H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2928, 1645, 1438, 1376, 1280, 1137.

マススペクトル(FAB) m/z : 745 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:52.92, H:4.93, Cl:13.02, F:13.95, N:3.43

実測値(%) : C:52.61, H:4.70, Cl:12.68, F:14.22, N:3.48

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +43.3 (c=0.50, メタノール)

[実施例36] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]}インダン-1,4'-ビペリジン 二塩酸塩

実施例35bで得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ビペリジン200mg(0.27mmol)を塩化メチレン4mLに溶解し、トリエチルアミン56μL(0.4mmol)を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド27μL(0.35mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジメチルアセトアミド6mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム34mg(0.35mmol)、ヨウ化カリウム66mg(0.35mmol)、及びモルホリン35μL(0.35mmol)を加え80℃にて8時間攪拌した。反応液を室温に戻し水にあけ、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=9/1)にて精製し、1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]}インダン-1,4'-ビペリジン125mg(収率: 57%)を得た。

#### 【0124】

得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]}インダン-1,4'-ビペリジン125mg(0.15mmol)をエタノール3mLに溶解し、4規定-塩酸ジオキサン0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物97mg(収率: 74%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.35-8.01 (3H, m), 7.88-7.08 (7H, m), 4.29-1.60 (33H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2927, 2571, 1644, 1439, 1376, 1281, 1136.

マススペクトル(FAB) m/z : 814 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:50.06, H:5.57, Cl:14.78, F:11.88, N:4.38

実測値(%) : C:48.62, H:5.03, Cl:15.27, F:11.61, N:3.48

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +48.7 (c=0.50, メタノール)

[実施例37] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(ビペリジン-1-イル)エトキシ]}インダン-1,4'-ビペリジン 二塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン200mg(0.27mmol)とピペリジン40μL(0.4mmol)を用いて実施例36と同様に反応を行い、標記化合物32mg(収率：14%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.31-8.00 (3H, m), 7.88-7.07 (7H, m), 4.31-1.51 (35H, m).

赤外吸収スペクトル ν max cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2943, 2650, 1644, 1439, 1376, 1281, 1137. マススペクトル(FAB) m/z : 812 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>C<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 8H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:47.82, H:6.17, Cl:13.77, F:11.07, N:4.08

実測値(%) : C:48.29, H:5.26, Cl:15.53, F:11.03, N:4.27

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +44.0 (c=0.50, メタノール)

[実施例38] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]}インダン-1,4'-ピペリジン二塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン200mg(0.27mmol)とジメチルアミン塩酸塩33mg(0.4mmol)を用いて実施例36と同様に反応を行い、標記化合物54mg(収率：25%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.31-8.00 (3H, m), 7.87-7.08 (7H, m), 4.35-1.53 (31H, m).

赤外吸収スペクトル ν max cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2927, 2654, 1644, 1474, 1376, 1281, 1137. マススペクトル(FAB) m/z : 772 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>C<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:50.73, H:5.49, Cl:15.76, F:12.67, N:4.67

実測値(%) : C:47.55, H:5.23, Cl:16.68, F:12.43, N:4.48

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +50.5 (c=0.50, メタノール)

[実施例39] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]エトキシ])インダン-1,4'-ピペリジン二塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン200mg(0.27mmol)と2-(メチルアミノ)エタノール32μL(0.4mmol)を用いて実施例36と同様に反応を行い、標記化合物158mg(収率：70%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.30-8.01 (3H, m), 7.87-7.08 (7H, m), 4.28-1.54 (32H, m).

赤外吸収スペクトル ν max cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2928, 2654, 1644, 1473, 1376, 1281, 1138. マススペクトル(FAB) m/z : 802 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>C<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:50.39, H:5.53, Cl:15.25, F:12.26, N:4.52

実測値(%) : C:50.00, H:5.50, Cl:15.22, F:11.16, N:4.30  
 旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +52.3$  (c=0.50, メタノール)

[実施例40] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{|2-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エトキシ})インダン-1,4'-ビペリジン二塩酸塩  
 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ビペリジン200mg(0.27mmol)とエタノールアミン24μL(0.4mmol)を用いて実施例36と同様に反応を行い、標記化合物96mg(収率：43%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.30-8.02 (3H, m), 7.87-7.06 (7H, m), 4.28-1.50 (29H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2930, 2681, 1644, 1439, 1376, 1280, 1138.  
 マススペクトル(FAB) m/z : 788 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:48.89, H:5.51, Cl:15.19, F:12.21, N:4.50

実測値(%) : C:48.75, H:4.79, Cl:15.85, F:12.20, N:4.57

旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = +52.5$  (c=0.50, メタノール)

[実施例41] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{|2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エトキシ})インダン-1,4'-ビペリジン二塩酸塩  
 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン200mg(0.27mmol)とジエタノールアミン33μL(0.35mmol)を用いて実施例36と同様に反応を行い、標記化合物90mg(収率：39%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139

マススペクトル(FAB) m/z : 832 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例42] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{|[{|[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}アミノ]カルボニル}オキシ)インダン-1,4'-ビペリジン塩酸塩  
 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)を塩化メチレン5mLに溶解し、氷冷下N-(クロロカルボニル)イソシアナート55μL(0.64mmol)を加えた。氷冷下30分攪拌後、ジエタノールアミン61μL(0.64mmol)を加え、氷冷下30分攪拌した。

室温に戻し1時間攪拌後、1規定塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=9/1)にて精製し、1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{|[{|[ビス(2-ヒドロキシエチ

ル) アミノ] カルボニル} アミノ) カルボニル] オキシ] インダン-1, 4' - ピペリジンを223mg (収率: 60%) 得た。

【0125】

得られた 1 - (2 - { (2 R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [ (2 S) - 2 - { [ ( { [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} アミノ) カルボニル] オキシ] インダン-1, 4' - ピペリジン223mg(0.25mmol)をエタノール4mLに溶解し、4規定-塩酸ジオキサン0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物179mg (収率: 77%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.33-7.99 (3H, m), 7.85-7.06 (7H, m), 5.34-5.20 (1H, m), 4.15-1.65 (29H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3394, 2931, 1764, 1646, 1474, 1376, 1281, 1138.

マススペクトル(FAB) m/z : 875 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · 4H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:48.81, H:5.22, Cl:10.81, F:11.58, N:5.69

実測値(%) : C:49.02, H:4.92, Cl:11.62, F:11.50, N:5.86

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +54.3 (c=0.50, メタノール)

【実施例43】 1 - (2 - { (2 R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ { (2 S) - 2 - { ( { (モルホリン-4-イル) カルボニル] アミノ} カルボニル) オキシ] } インダン-1, 4' - ピペリジン 塩酸塩

1 - (2 - { (2 R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [ (2 S) - 2 - { ( { (モルホリン-4-イル) カルボニル] アミノ} カルボニル) オキシ] } インダン-1, 4' - ピペリジン300mg(0.43mmol)とモルホリン56μL(0.64mmol)を用いて実施例42と同様に反応を行い、標記化合物240mg (収率: 63%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 857 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

【実施例44】 1 - (2 - { (2 R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ { (2 S) - 2 - { ( { (ピペリジン-1-イル) カルボニル] アミノ} カルボニル) オキシ] } インダン-1, 4' - ピペリジン 塩酸塩

1 - (2 - { (2 R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [ (2 S) - 2 - { ( { (ピペリジン-1-イル) カルボニル] アミノ} カルボニル) オキシ] } インダン-1, 4' - ピペリジン300mg(0.43mmol)とピペリジン64μL(0.64mmol)を用いて実施例42と同様に反応を行い、標記化合物143mg (収率: 38%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 855 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

【実施例45】 1 - (2 - { (2 R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3

, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-{|[(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]カルボニル]アミノ)カルボニル]オキシ|)インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩  
 1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.43mmol)と2-(メチルアミノ)エタノール52μL(0.64mmol)を用いて実施例42と同様に反応を行い、標記化合物181mg(収率：48%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.34-7.98 (3H, m), 7.84-7.10 (7H, m), 5.34-5.20 (1H, m), 4.17-1.64 (28H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3272, 2930, 1765, 1646, 1475, 1376, 1280, 1138.

マススペクトル(FAB) m/z : 845 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · 3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:50.04, H:5.06, Cl:11.36, F:12.18, N:5.06

実測値(%) : C:50.69, H:4.82, Cl:11.00, F:11.66, N:6.20

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +55.8 (c=0.50, メタノール)

[実施例46] 1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-{|[(N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル]アミノ)カルボニル]オキシ|)インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.43mmol)とエタノールアミン39μL(0.64mmol)を用いて実施例42と同様に反応を行い、標記化合物192mg(収率：52%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.31-7.98 (3H, m), 7.90-7.10 (7H, m), 5.24-5.11 (1H, m), 4.15-1.65 (25H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 831 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · 2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:50.48, H:4.79, Cl:11.76, F:12.61, N:6.20

実測値(%) : C:50.69, H:4.82, Cl:11.93, F:12.09, N:6.20

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +69.3 (c=0.50, メタノール)

[実施例47] 1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ{|(2S)-2-{|[(モルホリン-4-イル)スルホニル]アミノ}カルボニル}オキシ|)インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.43mmol)を塩化メチレン5mLに溶解し、氷冷下塩化スルホニルイソシアナート63μL(0.64mmol)を加えた。氷冷下30分攪拌後、モルホリン56μL(0.64mmol)を加え、氷冷下30分攪拌した。室温に戻し1時間攪拌後、1規定塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール-水より再結晶し、1-(2-{|(2R)-

—2— (3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [(2S)-2-( { [(モルホリン-4-イルスルホニル)アミノ]カルボニル} オキシ)] インダン-1, 4'-ビペリジンを215mg (収率: 56%) 得た。

## 【0126】

得られた1-(2- { (2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ [(2S)-2-( { [(モルホリン-4-イルスルホニル)アミノ]カルボニル} オキシ)] インダン-1, 4'-ビペリジン215mg(0.24mmol)をエタノール4mLに溶解し、4規定-塩酸ジオキサン0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物181mg (収率: 81%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.31-7.99 (3H, m), 7.87-7.10 (7H, m), 5.35-5.25 (1H, m), 4.21-1.68 (28H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 2926, 1741, 1645, 1455, 1375, 1281, 1162. マススペクトル(FAB) m/z: 893 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S · 2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:48.48, H:4.69, Cl:11.01, F:11.80, N:5.80, S: 3.32

実測値(%) : C:48.11, H:4.66, Cl:11.25, F:11.83, N:5.87, S: 3.38

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +61.7 (c=0.50, DMSO)

[実施例48] 1-(2- { (2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ [(2S)-2-( { [(アミノスルホニル)アミノ]カルボニル} オキシ)] インダン-1, 4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2- { (2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ [(2S)-2-ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)とアンモニア水2.5mL用いて実施例47と同様に反応を行い、標記化合物70mg (収率: 12%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.35-7.97 (3H, m), 7.81-7.08 (7H, m), 5.48-5.19 (1H, m), 4.01-1.70 (20H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 2927, 1644, 1439, 1376, 1280, 1139 マススペクトル(FAB) m/z: 823 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S · 1/3HCl · 2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:48.22, H:4.43, Cl:9.49, F:13.07, N:6.43, S:3.68

実測値(%) : C:48.21, H:4.29, Cl:10.09, F:13.39, N:6.34, S:3.58

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +55.0 (c=0.50, DMSO)

[実施例49] 1-(2- { (2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ [(2S)-2-( { [(N、N-ジメチルアミノスルホニル)アミノ]カルボニル} オキシ)] インダン-1, 4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2- { (2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ [(2S)-2-ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)とジメチルアミン水溶液2.5mL用いて実施例47と同様に反応を行い、標記化合物90mg (収率: 25%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.36-7.98 (3H, m), 7.82-7.10 (7H, m), 5.35-5.29 (1H, m), 3.99-1.65 (26H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2954, 1643, 1473, 1375, 1281, 1138.

マススペクトル(FAB) m/z : 851 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S · 1/4HCl · H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:50.57, H:4.62, Cl:9.08, F:12.97, N:6.38, S:3.65

実測値(%) : C:50.45, H:4.43, Cl:9.12, F:13.31, N:6.24, S:3.71

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +57.8 (c=0.50, DMSO)

[実施例 5 0] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-((N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)オキシ)インダン-1,4'-ビペリジン

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)と2-(メチルアミノ)エタノール52μL(0.64mmol)を用いて実施例47と同様に反応を行い、標記化合物30mg(収率: 8%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.35-7.98 (3H, m), 7.84-7.06 (7H, m), 5.38-5.23 (1H, m), 3.98-1.70 (27H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2928, 1642, 1473, 1376, 1281, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 881 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S · 3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:48.78, H:4.95, Cl:7.58, F:12.18, N:5.99, S:3.43

実測値(%) : C:48.52, H:4.40, Cl:7.81, F:11.81, N:6.22, S:3.21

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +39.7 (c=0.50, DMSO)

[実施例 5 1] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-((N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)スルホニル)アミノ)カルボニル)オキシ)インダン-1,4'-ビペリジン

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)とエタノールアミン39μL(0.64mmol)を用いて実施例47と同様に反応を行い、標記化合物67mg(収率: 17%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup> H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.31-7.97 (3H, m), 7.78-7.03 (7H, m), 5.37-5.20 (1H, m), 3.98-1.68 (24H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2927, 1642, 1475, 1376, 1281, 1138.

マススペクトル(FAB) m/z : 867 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S · 2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:49.18, H:4.68, Cl:7.85, F:12.61, N:6.20, S:3.55

実測値(%) : C:49.10, H:4.45, Cl:8.53, F:12.67, N:6.23, S:3.29

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +47.6 (c=0.50, DMSO)

[実施例 5 2] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ

((2S)-2-{|{[{|[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]スルホニル}アミノ]カルボニル]オキシ|}インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩  
 1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル|エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.43mmol)とジエタノールアミン61μL(0.64mmol)を用いて実施例47と同様に反応を行い、標記化合物60mg(収率：16%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3406, 2930, 1733, 1643, 1473, 1376, 1281, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 911 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例53] 1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル|エチル)スピロ{|(2S)-2-{|{[{|(モルホリン-4-イル)アセチル]アミノ}カルボニル]オキシ|}インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩

1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル|エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン300mg(0.43mmol)を塩化メチレン5mLに溶解し、氷冷下N-(クロロアセチル)イソシアナート55μL(0.64mmol)を加えた。氷冷下30分攪拌後、モルホリン56μL(0.64mmol)を加え、氷冷下30分攪拌した。室温に戻し1時間攪拌後、1規定塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=9/1)にて精製し、1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル|エチル)スピロ{|(2S)-2-{|{[{|(モルホリン-4-イル)アセチル]アミノ}カルボニル]オキシ|}インダン-1,4'-ピペリジンを248mg(収率：67%)を得た。

### 【0127】

得られた1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル|エチル)スピロ{|(2S)-2-{|{[{|(モルホリン-4-イル)アセチル]アミノ}カルボニル]オキシ|}インダン-1,4'-ピペリジン248mg(0.29mmol)をエタノール4mLに溶解し、4規定-塩酸ジオキサン0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物224mg(収率：84%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.34-7.79 (3H, m), 7.86-7.11 (7H, m), 5.35-5.27 (1H, m), 4.55-1.66 (30H, m).

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 2932, 1785, 1719, 1644, 1475, 1376, 1281, 1137.

マススペクトル(FAB) m/z : 871 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

元素分析値 (C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · 3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) : C:49.31, H:5.05, Cl:14.20, F:11.41, N:5.61

実測値(%) : C:49.21, H:4.91, Cl:14.76, F:11.62, N:5.64

旋光度 : [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +59.4 (c=0.50, メタノール)

[実施例54] 1-(2-{|(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル|エチル)スピロ{|(2S)-2-{|{[{|(アミノカルボニル)オキシ|}インダン-1,4'-ピペリジン

## 塩酸塩

1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)とアンモニア水1mLを用いて実施例53と同様に反応を行い、標記化合物134mg(収率：40%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 2928, 1726, 1645, 1438, 1376, 1281, 1138.  
マススペクトル(FAB) m/z : 744 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例55] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-[(1-[(ビペリジン-1-イル)アセチル]アミノ)カルボニル]オキシ]インダン-1,4'-ビペリジン 塩酸塩

1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)とビペリジン64 $\mu\text{L}$ (0.64mmol)を用いて実施例53と同様に反応を行い、標記化合物217mg(収率：56%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 869 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例56] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)と2-メトキシエトキシメチルクロリド73 $\mu\text{L}$ (0.64mmol)を用いて実施例27aと同様に反応を行い、標記化合物110mg(収率：34%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 2926, 1645, 1472, 1375, 1280, 1137.

マススペクトル(FAB) m/z : 789 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[実施例57] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-(メトキシエトキシ)]インダン-1,4'-ビペリジン

1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン300mg(0.43mmol)とクロロメチルメチルエーテル49 $\mu\text{L}$ (0.64mmol)を用いて実施例27aと同様に反応を行い、標記化合物121mg(収率：37%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr) : 2928, 1646, 1472, 1375, 1280, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 745 ((M+H)<sup>+</sup>, フリーアイド)

[参考例]

出証特2005-3028455

[参考例1] 1-[2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル]スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

[参考例1a] 2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エタノール メタンスルフォネート

2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール(米国特許第6159967号明細書、EXAMPLE 51(d))5.60g(20.3mmol)を塩化メチレン(60mL)に溶解し、トリエチルアミン2.83mL(24.3mmol)を加えた。氷冷下3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド5.60g(20.3mmol)及び、4-ジメチルアミノピリジン248mg(2.03mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製して、2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エタノール5.68g(収率:54%)を得た。

### 【0128】

得られたアルコール体5.68g(11mmol)を塩化メチレン(60mL)に溶解し、窒素雰囲気下、トリエチルアミン2.3mL(16.5mmol)を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド1.02mL(13.2mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)により精製して、標記化合物6.09g(収率:93%)を得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.05-7.71(3H, m), 7.70-7.29(3H, m), 4.56-4.19(2H, m), 4.08-3.23(6H, m), 2.95(3H, s), 2.52-2.16(2H, m).マススペクトル(FAB<sup>+</sup>) m/z: 594 ((M+H)<sup>+</sup>)

[参考例1b] 1-[2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル]スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]

参考例1aで得られた2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エタノール メタンスルフォネート126g(212mmol)をジメチルアセトアミド1300mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム26.7g(318mmol)、ヨウ化カリウム52.8g(318mmol)及びスピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ビペリジン]43.1g(212mmol)を加え、80℃にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=100/1)により精製して、標記化合物129g(収率:87%)を白色非結晶性固体として得た。

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.35-8.20(1H, m), 8.06-7.99(2H, m), 7.81-7.28(3H, m), 7.24-7.04(4H, m), 4.54-4.40(1H, m), 4.29-3.04(8H, m), 2.72-2.37(3H, m), 2.30-1.58(9H, m).

赤外吸収スペクトル ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> (KBr): 3448, 2923, 1645, 1473, 1375, 1280, 1139.マススペクトル(FAB) m/z: 701 ((M+H)<sup>+</sup>)

元素分析値 (C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値: C: 57.47, H: 4.68, Cl: 9.98, F: 16.04, N: 3.94

実測値: C: 57.76, H: 4.63, Cl: 9.54, F: 15.78, N: 3.86

旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +37.20 (c=1.00, メタノール)

## [製剤例]

## [製剤例 1] 散剤

実施例 1 の化合物 5 g、乳糖 895 g およびトウモロコシデンプン 100 g をブレンダーで混合することにより、散剤をえることができる。

## [製剤例 2] 顆粒剤

実施例 3 の化合物 5 g、乳糖 865 g および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g を混合した後、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

## [製剤例 3] 錠剤

実施例 5 の化合物 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

## [製剤例 4] 吸入用液剤 1

実施例 6 の化合物が 10% (W/W)、塩化ベンザルコニウムが 0.04% (W/W)、フェネチルアルコールが 0.40% (W/W)、精製水が 89.56% (W/W) となるように液剤を調製する。

## [製剤例 5] 吸入用液剤 2

実施例 3 1 の化合物が 10% (W/W)、塩化ベンザルコニウムが 0.04% (W/W)、ポリエチレングリコールが 10% (W/W)、プロピレングリコールが 30% (W/W)、精製水が 39.96% (W/W) となるように液剤を調製する

## [製剤例 6] 吸入用散剤

実施例 3 2 の化合物が 40% (W/W)、ラクトースが 60% (W/W) となるように散剤を調製する。

## [製剤例 7] エアゾール剤

実施例 3 3 の化合物が 10% (W/W)、レシチンが 0.5% (W/W)、フロン 11 が 34.5% (W/W)、フロン 12 が 55% (W/W) となるようにエアゾール剤を調製する。

## [試験例]

[試験例 1] NK<sub>1</sub> 受容体結合試験 (in vitro)

＜粗肺膜標本の作製＞

Hartley 系雄性モルモットの肺より粗膜標本を作製した。即ち、クロロホルム麻酔下に、腹部大静脈より放血殺し、速やかに肺気道組織を摘出した。

## 【0129】

摘出肺は緩衝液  $\alpha$  (50mM トリス一塩酸、pH 7.4) で灌流した後、細切り、更に、緩衝液  $\beta$  (120mM 塩化ナトリウム及び 5mM 塩化カリウム含有緩衝液  $\alpha$ ) 中で、ポリトロンを用いてホモゲナイズした。

## 【0130】

ホモジネートより、ナイロンメッシュ (50  $\mu$ m) 濾過にて、組織塊を除去し、遠心分離した (30,000  $\times$  g、30 分、4 °C)。

## 【0131】

ペレットを、氷冷緩衝液  $\gamma$  (10mM EDTA 及び 300mM 塩化カリウム含有緩衝液  $\alpha$ ) に再浮遊し、4 °C で、60 分静置した後、2 回遠心洗浄した (30,000  $\times$  g、15 分、4

℃)。

【0132】

粗膜標本は、使用するまで、-80℃で保存した。

＜受容体結合試験＞

被検薬物と、[<sup>3</sup>H]-サブスタンスP（最終濃度1nM）の混合液250μL（50mMトリス-塩酸、pH 7.4、6mM塩化マンガン、800μg/mL BSA、8μg/mLキモスタチン、8μg/mLロイペプチジン、80μg/mLバシトラシン、20μg/mLホスホラミドン）に、粗肺膜標本液250μLを加え、室温で、30分インキュベートした。

【0133】

反応後、自動濾過装置（Brandel社）を用いて、GF/Bガラス纖維フィルター（Whatman社）上に膜成分を回収した。

【0134】

尚、ガラスフィルターは、非特異結合を低く抑えるため、0.1%ポリエチレンイミン液で、約4時間前処理して用いた。

【0135】

膜成分回収フィルターを、ピコフロー4mLを含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーション・カウンター（ベックマン社、LSC3500）にて放射活性を測定した。

【試験例2】 NK<sub>2</sub>受容体結合試験（in vitro）

＜粗回腸膜標本の作製＞

Hartley系雄性モルモットの回腸より粗膜標本を作製した。即ち、クロロホルム麻酔下に、腹部大静脈より放血殺し、速やかに回腸を摘出した。

【0136】

摘出回腸は、スライドガラスを用いて、内腔の内容物、分泌物、上皮を擦過、剥離し、緩衝液 $\alpha$ （50mMトリス-塩酸、pH 7.4）中で細切後、更に、緩衝液 $\beta$ （120mM塩化ナトリウム及び5mM塩化カリウム含有緩衝液 $\alpha$ ）中で、ポリトロンを用いてホモゲナイズした。

【0137】

ホモジネートより、ナイロンメッシュ（50μm）濾過にて、組織塊を除去し、遠心分離した（30,000×g、30分、4℃）。

【0138】

ペレットを、氷冷緩衝液 $\gamma$ （10mM EDTA及び300mM塩化カリウム含有緩衝液 $\alpha$ ）に再浮遊し、4℃で、60分静置した後、2回遠心洗浄した（30,000×g、15分、4℃）。

【0139】

粗膜標本は、使用するまで、-80℃で保存した。

＜受容体結合試験＞

被検薬物と、[<sup>3</sup>H]-SR-48968（アマシャム社、最終濃度1nM）の混合液250μL（50mMトリス-塩酸、pH 7.4、6mM塩化マンガン、800μg/mL BSA、8μg/mLキモスタチン、8μg/mLロイペプチジン、80μg/mLバシトラシン、20μg/mLホスホラミドン）に、粗回腸膜標本液250μLを加え、室温で、30分インキュベートした。

【0140】

反応後、自動濾過装置（Brandel社）を用いて、GF/Bガラス纖維フィルター（Whatman社）上に膜成分を回収した。

【0141】

尚、ガラスフィルターは、非特異結合を低く抑えるため、0.1%ポリエチレンイミン液で、約4時間前処理して用いた。

【0142】

膜成分回収フィルターを、ピコフロー4mLを含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーション・カウンター（ベックマン社、LSC3500）にて放射活性を測定した。

【試験例3】 血管透過性亢進の抑制作用（in vivo, 経口投与）

血管透過性亢進の抑制作用は、健常モルモット（体重400g前後、ハートレー系雄性モルモット）を用い、NK<sub>1</sub>受容体作動薬であるsubstance P（SP）による血管透過性亢進に対する抑制作用を漏出色素量を指標にして調べることができる。ペントバルビタール（30mg/kg, i.p.）で麻酔したモルモットの大脳静脈内に色素（Evans blue: 40mg/kg, i.v.）を投与し、直ちにSP（1μg/kg）を静脈注射することにより、血管透過性の亢進を惹起した。15分後、モルモットをクロロホルム麻酔下に致死させ、主気管部位に漏出した色素量をHarada法（J. Pharm. Pharmacol. 23, 218(1971)）に従って測定する。被験薬物は、0.5%のトラガント懸濁液に懸濁させ、SPによる惹起の1時間前に経口投与する。

【0143】

抑制作用は、被験薬物投与モルモットの漏出色素量を指標にして判断することができる。

【試験例4】 気道収縮の抑制作用（in vivo, 経口投与）

気道収縮の抑制作用は、健常モルモット（体重500g前後、ハートレー系雄性モルモット）を用い、NK<sub>2</sub>受容体作動剤であるneurokinin A（NKA）による気道収縮に対する被験薬物の抑制効果をKonzett-Roessler（Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. pharmakol. 195, 71(1940)）の変法に準じて、気道内圧を指標として調べることができる。

【0144】

即ち、ペントバルビタール（30mg/kg, i.p.）で麻酔したモルモットに気道カニューレを装着して、ガラミン（gallamine 20mg/kg, i.v.）で処置した後、速やかに8mL/kg、60回/分の陽圧呼吸（Ugo-Basile Biological Research Apparatus, Cat. No. 7025）を施する。人工呼吸時の気道内圧は、気管カニューレの側枝に装着した圧力トランデューサー（日本日本光電工業株式会社、TP-200T又はTP-400T）を介して増幅、受感（日本光電工業株式会社、AP-601G）して、レコーダー（日本光電工業株式会社、WT-645G又はWT-685G）に記録する。アトロピン（1mg/kg, i.v.）及びプロプラノロール（1mg/kg, i.v.）で前処理し、5分後にNKAを4μg/kg静脈内投与して気道収縮を惹起し、以後10分間の気道内圧を測定する。被験薬物は、試験例3と同様に調製し、NKAによる惹起の1時間前に経口投与する。

【0145】

抑制作用は、被験薬物投与群と非投与群の気道内圧面積値を比較することにより判断することができる。

【試験例5】 NK<sub>3</sub>受容体結合試験（in vitro）

＜脳粗膜標本の作製＞

ハートレー系雄性モルモットの脳より、粗膜標本を作製した。

【0146】

すなわち、ハートレー系雄性モルモットを、クロロホルム麻酔下に腹部大静脈より放血致死させ、右心室より緩衝液 $\alpha$ （50mMトリス-塩酸、pH 7.4）で灌流後、速やかに脳を摘出した。摘出した脳を、緩衝液 $\beta$ （120mM塩化ナトリウム及び5mM塩化カリウム含有緩衝液 $\alpha$ ）中で、ポリトロン（Kinematica社）を用いてホモジナイズした後、ガーゼ及びナイロンメッシュ（50μm）で濾過して、組織塊を除去し、濾液を遠心分離（30, 000×g、30分、4℃）した。得られたペレット（膜成分）を氷冷緩衝液 $\gamma$ （10mM EDTA及び300mM塩化カリウム含有緩衝液 $\alpha$ ）に浮遊させ、4℃で、60分間静置した後、遠心分離（30, 000×g、15分、4℃）により2回洗浄した。これを緩衝液 $\alpha$ に浮遊させて粗膜標本とし、受容体結合試験に使用するまで-80℃で保存した。

## &lt;受容体結合試験&gt;

反応に用いる試験管は、あらかじめ、5mg/ml ウシ血清アルブミン (B S A) を含有する緩衝液  $\alpha$  で前処理した。 [ $^3$ H] - センクタイド、6mM 塩化マンガン、800  $\mu$ g/mL B S A、8  $\mu$ g/mL キモスタチン、8  $\mu$ g/mL ロイペプチド、80  $\mu$ g/mL バシトラシン及び20  $\mu$ g/mL ホスホラミドンを含有する緩衝液  $\alpha$  100  $\mu$ Lに、400  $\mu$ g/mL B S Aを含有する緩衝液  $\alpha$  150  $\mu$ L及び被検薬物を加え、更に、脳粗膜標本 (タンパク濃度を1mg/mLに調整したもの) 250  $\mu$ Lを加えて反応を開始した (このとき、反応相中の [ $^3$ H] - センクタイドの最終濃度は、2.5nMである。)。

## 【0147】

室温で、60分間インキュベートした後、自動濾過装置 (Brandel 社) を用いて、0.1% ポリエチレンイミンで4時間以上前処理を行ったG F / B グラス纖維フィルター (Whatman 社) 上に膜成分を回収し、氷冷した緩衝液  $\delta$  (400  $\mu$ g/mL B S A及び0.01% ドデシル硫酸ナトリウムを含有する5mMトリス-塩酸、pH 7.4) 5mLで3回洗浄した。

## 【0148】

膜成分が付着したG F / B グラス纖維フィルターを、ピコフロー 4mLを含むミニプラスチックバイヤルに移し、液体シンチレーションカウンター (アロカ社、L S C 3500) にて放射活性を測定した。

## 【0149】

[ $^3$ H] - センクタイドの非特異的結合 (受容体以外の部位 (例えばフィルターなど) への結合) による放射活性を知るために、過剰量のセンクタイド (最終濃度: 10  $\mu$ M) を添加して試験を行い、放射活性を測定した。

## 【0150】

被検薬物によるセンクタイド-受容体結合阻害率は、次式より求めた。

## 【0151】

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (C - A) / (B - A)] \times 100$$

A : 非特異的結合による放射活性

B : 被検薬物を添加せずに行った試験における放射活性

C : 被検薬物を添加した試験における放射活性。

## [試験例 6] 血管透過性亢進の抑制作用 (in vivo, 経気管投与)

被験物質を5%水溶液グルコースに溶解し、ペントバルビタール (0.2-0.25mL/body, i.p.) 麻酔下、0.5mL/kgの溶液を気管内投与器具 (1A-1B、penn-century. Inc製) を用いてモルモット (体重400g前後、Hartley系雄性モルモット) に経気管投与した。薬物投与直後、大腿 (内側) 静脈よりエバンスブルー (40mg/2mL/kg, i.v.) 、次いでN K<sub>1</sub> 受容体アゴニストであるサブスタンスP (1  $\mu$ g/2mL/kg, i.v.) を投与した。

## 【0152】

サブスタンスP投与15分後に炭酸ガスで安樂死させ、頸部より主気管を約2cm摘出した。摘出した主気管をアセトンと0.5% Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> の7:3混合液4mLに約24時間浸して色素を抽出し、抽出液の吸光度 (OD 620nm) を測定した。

## 【0153】

検量線より色素量を換算し、気管0.1gあたりの色素漏出量を血管透過性亢進の強度とし、コントロール (5%グルコース経気管投与群) に対する抑制率を算出した。

## [試験例 7] 気道収縮の抑制作用 (in vivo, 経気管投与)

健常モルモット (体重500g前後、ハートレー系雄性モルモット) を用い、N K<sub>2</sub> 受容体アゴニストであるneurokinin A (NKA) による気道収縮に対する抑制作用をKonzett-Roessler (Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. pharmakol. 195, 71(1940)) の変法を用いて、気道内圧を指標として調べた。

## 【0154】

ペントバルビタール (50mg/mL液, 0.40-0.50mL/body, s.c.) で麻酔したモルモットに

気管カニューレ、静脈カニューレを装着した。また、ヘパリン含生理食塩水（100U/mL）を充たした動脈カニューレを装着して、增幅器および瞬時心拍計を介して血圧・心拍数をモニターした。次いで、ガラミン（gallamine 20mg/kg, i.v.）を投与し、自発呼吸を停止した後、速やかに10mL/kg、60回/分の陽圧呼吸（Ugo-Basile Biological Research Apparatus, Cat. No.7025）を施した。人工呼吸時の気道内圧は、気管カニューレの側枝に装着した圧力トランスデューサー（日本光電工業株式会社、TP-200T又はTP-400T）により検出し、増幅（日本光電工業株式会社、AP-601G）して、レコーダー（日本光電工業株式会社、WT-645G又はWT-685G）に記録した。気道内圧および血圧心拍数が安定した後、標準気道収縮物質Methacholineを10μg/kg（100μg/mL、0.10mL/kg）投与して気道反応性を確認した。規定の収縮反応が得られなかった場合、更にMethacholineを12μg/kg（120μg/mL、0.10mL/kg）投与して気道反応性を確認した。気道反応性確認5分後にNKA 4μg/kgを静脈カニューレより静脈内投与して気道収縮を誘発させ、以後10分間の気道内圧を測定した。

#### 【0155】

被験物質は5%グルコース液に溶解し、0.5ml/kgの溶液を気管内投与器具（1A-1B、penn-century, Inc製）を用いて気管内投与した。

#### 【0156】

NKA投与後10分間の増加気道内圧面積値をNKA誘発気道収縮の強度とし、control群（5%グルコース液経気管投与群）に対する抑制率を算出した。

#### 【0157】

本発明における好ましい化合物を投与し、化合物投与から16時間後にNKAを投与したときの気道収縮抑制率は以下の通りであった。

#### 【0158】

被験物質	投与量	抑制率（%）
実施例6	10μg/kg	97
実施例31	10μg/kg	82
実施例32	10μg/kg	89
実施例33	10μg/kg	93

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0159】

本発明のインダノール誘導体は、NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>及びNK<sub>3</sub>受容体のすべてに対して拮抗作用を示し、毒性が少なく、体内動態が優れているので、医薬として有用であり、特に、喘息、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；鼻炎のようなアレルギー疾患；及び／又は尿失禁の予防剤若しくは治療剤として有用である。

【書類名】要約書

【要約】

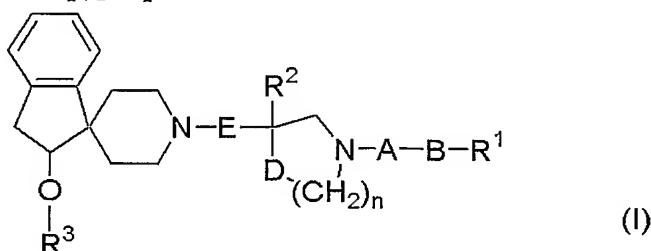
【課題】

優れたニューロキニン受容体拮抗剤を提供する。

【解決手段】

一般式 (I) を有する化合物。

【化1】



[R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>：置換可（ヘテロ）アリール、R<sup>3</sup>：-CO-R<sup>4</sup>、-CO-O-R<sup>4</sup>等

、R<sup>4</sup>：アルキル、シクロアルキル等、A：CH<sub>2</sub>、CO、SO<sub>2</sub>、B：単結合等、

D：酸素、CH<sub>2</sub>、E：アルキレン、アルケニレン、n：1-3]

【選択図】なし

## 認定・付力口青幸良

特許出願の番号	特願2004-049255
受付番号	50400301340
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成16年 2月26日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成16年 2月25日
-------	-------------

特願 2004-049255

出願人履歴情報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日  
[変更理由]

住 所  
氏 名

1990年 8月15日

新規登録

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
三共株式会社